Capreomycin bei der Behandlung der Urogenitaltuberkulose; Klnische und Experimentelle Untersuchungen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Klaus Jochum

Saarbrücken

1972

Aus der Urologischen Klinik der Universität des Saarlandes
Direktor: Professor Dr. med. C. E. ALKEN

CAPREOMYCIN BEI DER BEHANDLUNG DER UROGENITALTUBERKULOSE; KLINISCHE UND EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde
der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1 9 7 1

vorgelegt von
Klaus Jochum
geb. am 14.9.1945 in Saarlouis

Dekan: Professor Dr. med. H. KULENKAMPFF
Referent: Professor Dr. med. K. KÖNIG

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Prüfung wurde am 18.4.1972 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung: Historischer Abriß der Urogenitaltuberkulose und ihrer Behandlung	1
II.	Fragestellung	15
III.	Beschreibung und Pharmakokinetik des Capreomycin	17
IV.	Klinische Studie	21
	1. Literaturüberblick	21
	2. Eigene Untersuchungen	24
	3. Ergebnisse	26
V.	Experimentelle Untersuchungen	33
	1. Bestimmungsmethode des Capreomycin im Serum	33
	2. Versuchsanordnung und Durchführung	38
	3. Ergebnisse	42
VI.	Diskussion	50
VII.	Zusammenfassung	58
VIII.	Abbildungen	60
IX.	Literaturverzeichnis	71
X.	Danksagung	91
XI.	Lebenslauf	92

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542725_0041

I. EINLEITUNG

Historischer Abriß der Urogenitaltuberkulose und ihrer Behandlung

Unter den zahllosen Krankheiten, deren verheerenden Einflüssen die Menschheit seit jeher ausgesetzt war und noch ist, zählt die Tuberkulose zu den verbreitetsten, gefährlichsten und durch Jahrtausende fast unangreifbaren Volksseuchen (BÖTTGER, 1967).

Die Tuberkulose in der Erscheinungsform der chronischen Lungenschwindsucht war schon im Altertum bekannt und offensichtlich weit verbreitet. Die genaue Schilderung, die HIPPOKRATES (VIRCHOW, 1855) 400 Jahre v. Chr. von ihr gibt, wird nur wenig vervollkommnet durch CELSUS, ARETAEUS und GALEN (VIRCHOW, 1865). Weitere Fortschritte in der Erkenntnis des Wesens dieser Erkrankung wurden erst im 17. Jahrhundert erzielt.

SYLVIUS ist der erste, der die Knoten in den Lungen mit der Phthise in Zusammenhang bringt. Er hält sie für vergrößerte Lymphdrüsen, eine Ansicht, die MORGAGNI und BAILLIE ablehnen (BANDELIER et al., 1911). VIRCHOW (1865) führt aus: " Man bemüht sich,

die Tuberkulose bis in die Tempel der Asklepiaden zurück zu verfolgen, und wenn man ernstlich nachsieht, so reicht ihre zusammenhängende Geschichte nicht über das Ende des 18. Jahrhunderts hinaus. Allerdings ist das ganze Mittelalter hindurch viel die Rede von Tuberkula, aber dieser Ausdruck wird stets im deskriptiven Sinne gebraucht. Die Tuberkula scirrhosa und steatomatosa, die Tuberkula scrofulosa et strumosa, die Tuberkula syphilitica et leprosa stehen dicht beieinander, ohne, daß eine spezifische Tuberkulose daraus abgeleitet werden kann".

BAILLIE (1794) beschreibt die Tuberkeln in der Lunge für sich, nennt ähnliche Veränderungen z.B. im Hoden jedoch Skrofeln und beschreibt sie als feste weiße Substanz.

Auf BAYLE (OPPENHEIM, 1889), der den Bruch mit der alten Lehre von den skrofulösen Tuberkeln vollzog, ist nach VIRCHOW (1865) die moderne Doktrin von der Tuberkulose zurückzuführen. An die Stelle des skrofulösen tritt der spezifische Tuberkel.

BAYLE beschreibt die Tuberkel der verschiedensten Organe und leitet entsprechende Zusammenhänge ab. Offensichtlich wird hier erstmalig die gleichzeitige Erkrankung mehrerer Organe in derselben Weise betont und der Begriff "Diathese tuberculeuse" geprägt.

In seiner Publikation "Sur la dégénérescence tuberculeuse non enkystée du tissu des organes", Anfang des 19. Jahrhunderts, gibt BAYLE schon eine "Frequenzskala" der befallenen Organe an, wobei Nieren und Nebenhoden hinter der Tuberkulose der Lunge, Lymphknoten und Schleimhäute rangieren und er beschreibt einen Fall von kombinierter "Urogenitaltuberkulose".

Während zunächst eine rein deskriptive Betrachtungsweise der Tuberkulose des Urogenitalapparates erfolgte, begann, insbesondere nach der Entdeckung des "Tuberkelbazillus" durch ROBERT KOCH am 24.III.1882, auch die Auseinandersetzung mit der Pathogenese der Urogenitaltuberkulose. 1885 berichtet STEINTHAL zusammenfassend "über die tuberkulöse Erkrankung der Niere in ihrem Zusammenhang mit der gleichnamigen Affektion des männlichen Urogenitalapparates". MEDLAR gelang 1924 aufgrund sorgfältiger histologischer Untersuchungen der Nachweis, daß die Nierentuberkulose hämatogen und beiderseits entsteht, was COULAUD 1935 durch ausgedehnte Tierversuche bestätigte.

Die Genese der Genitaltuberkulose wird heute, insbesondere im deutschsprachigen Schrifttum, teilweise ebenfalls auf eine hämatogene Infektion zurückgeführt; der sonstige Ausbreitungsmodus ist canaliculär urinogen, sowie lymphogen.

Therapie der Urogenitaltuberkulose (historischer Überblick)

Die Ansichten über die Therapie der Urogenitaltuberkulose haben im Laufe von Jahrzehnten viele Wandlungen erfahren.

Bis etwa Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die tuberkulöse Harninfektion vornehmlich als Erkrankung der Harnblase angesehen und die Behandlung entsprechend auf dieses Organ konzentriert. Zur Linderung der cystitischen Beschwerden wurden Instillationen durchgeführt, und zwar ölige Lösungen mit und ohne Jodoform und Guajakol, sowie Verabfolgungen von Sublimat (CASPER, 1921).

Eine wesentliche Änderung in der Behandlung der Urogenitaltuberkulose vollzog sich 1869, als G. SIMON in Heidelberg zum ersten Male eine tuberkulöse Niere ektomierte und somit durch Entfernung des erkrankten Organes eine echte kausale Therapie ermöglichte. Die Behandlung der Nierentuberkulose wurde zu einer chirurgischen Spezialität, da man erkannte, daß durch die Entfernung des erkrankten Organes nicht nur eine Minderung der Beschwerden, sondern häufig sogar eine Heilung erzielt werden konnte. W. SCHWANKE berichtet 1920 über eine Gesamtmortalität von 21 %, während 60 % als "geheilt" entlassen wurden und davon 10 % eine Heilung p.p. aufwiesen.

Bis etwa 1930 galt allgemein die Ansicht, daß nur die rechtzeitige Operation bei einseitigem Organbefall die sicherste Maßnahme zur Heilung der Nierentuberkulose sei; der Grund lag in der Annahme, daß die spezifische Erkrankung der Niere einseitig beginne und nur die sofortige Herdentfernung ein Fortschreiten der Erkrankung auf die weiteren Urogenitalorgane verhindern könne.

Eine dritte Periode begann um 1940 und zwar aufgrund der 1926 von MEDLAR durchgeführten histologischen Untersuchungen, durch die gezeigt wurde, daß die ersten Veränderungen in den Nieren beiderseits auf hämatogenem Wege in der Nierenrinde entstehen. COULAUD hatte dies 1935 durch ausgedehnte Tierversuche bestätigen können. Die Entfernung der tuberkulösen Niere wurde auf einen für die Abwehranlage des Organismus günstigen Zeitpunkt verschoben.

Der Versuch, diesen günstigen Zeitpunkt zu erreichen, erfolgte durch Sanatoriumsbehandlung, physikalische und medikamentöse Maßnahmen. Medikamentös wurden verabreicht Kreosol, Ichthyol, Guajacol sowie Injektionen von Jodgelatine und Methylenblau (GORDONOFF, 1953,). Außerdem erfolgte nach Möglichkeit eine systematische Heliotherapie im Hochgebirge, die nach WILDBOLZ (1927) zwar das Allgemeinbefinden der Kranken häufig besserte, jedoch nie zu einer Heilung führte. Die Angaben fast aller Autoren stimmen darin überein, daß bei rein konservativer Behandlung ein letaler Ausgang praktisch unumgänglich sei.

Keine wesentlich besseren Erfolge in der konservativen Behandlung wurden mit dem 1890 von ROBERT KOCH entdeckten Tuberkulin erzielt (WILDBOLZ, 1927, HINTZE, 1891, CASPER, 1896). Weitere Therapieversuche wurden auch bei der Nierentuberkulose u.a. mit dem Friedmann´schen Tuberkulose-Heilmittel durchgeführt. Es handelte sich hier um eine Emulsion lebender avirulenter Schildkrötentuberkelbazillen. R. NIEMEYER (GORDONOFF, 1953) stellte jedoch 1923 nach eingehender Prüfung an Patienten mit Lungentuberkulose fest, daß der Behandlungserfolg lediglich der gleiche sei wie bei unspezifischer Therapie. Ferner wurde bei der Urogenitaltuberkulose eine unspezifische Reiztherapie durchgeführt. FÖRSTER berichtet 1938 über die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit Rubrophen; allerdings konnte die mitunter eintretende klinische Besserung niemals durch die histologischen Ergebnisse objektiviert werden.

Schließlich sollte eine säuernde Kost (Hermannsdorfer Diät) (GORDONOFF, 1953, S. 25) die Wasserstoffjonen-Konzentration des Harnes nach der sauren Seite verschieben; jedoch konnte nach SZOLD (1933) bei der Urogenitaltuberkulose eine Bakterienfreiheit des Urines, bzw. eine Rückbildung der cystoskopisch erkennbaren Krankheitszeichen nicht festgestellt werden.

Trotz aller negativen Urteile in Bezug auf eine Heilung der Nierentuberkulose herrschte bereits um 1930 weitgehende Einigkeit darüber, daß vor und nach der Operation konservative Maßnahmen durchzuführen seien. Die operative Entfernung einer Niere wurde "lediglich als eine Unterstützung bei der Überwindung der Gesamtinfektion" (THOMAS et al., 1928) angesehen (HAMMOND, 1934, JACOBS, 1934, LETT, 1936 und GILE, 1937).

Chemotherapie:

In der Folgezeit nahm die konservative Behandlung der Urogenitaltuberkulose durch die Leistungen der Chemotherapie an Bedeutung zu. Mit der Einführung der Tuberkulostatika verschob sich das Schwergewicht in der Therapie von der operativen zu der konservativen Seite (KÖNIG et al., 1968). Die Fortschritte bei der Bekämpfung der Urogenitaltuberkulose und der Tuberkulose überhaupt ergeben sich in erster Linie aus der Erforschung und Intensivierung der medikamentösen Therapie.

Die Therapie der Tuberkulose mit Vitamin-D im Rahmen der konservativen Behandlung geht auf Erfahrungen von MENSCHEL (1929) zurück, der das Präparat erfolgreich bei Lupus vulgaris anwandte. Über teilweise günstige Erfolge bei der Therapie der Urogenitaltuberkulose be-

richteten 1947 SECRÉTAN, STOBBAERTS (1947), sowie 1950 DÄNZER. Auf die Möglichkeit einer Nierenschädigung durch diese Therapie wies allerdings ebenfalls SECRÉTAN 1948 hin.

Die bedeutendste Periode in der Behandlung, insbesondere der medikamentösen, der Urogenitaltuberkulose wie der Tuberkulose allgemein, begann um 1940 durch die Entdeckung krankheitsspezifischer Medikamente.

N. RIST stellte 1940 bei mehreren Sulfonen eine deutliche Wirkung auf Mycobakterien in vivo fest und durch seine Arbeiten mit dieser Stoffklasse begann ein neuer Abschnitt in der Chemotherapie der Tuberkulose. Die Sulfone erwiesen sich jedoch nur als schwach tuberkulostatisch und zeigten entweder keine (FELDMANN et al., 1940) oder lediglich geringe Therapieerfolge (KOLMER, 1948). Die eigentliche Ära der Tuberkulostatika begann 1944 durch die Entdeckung der PAS (p-Aminosalizylsäure) (LEHMANN, 1944) und des Streptomycins (WAKSMANN, 1944). Die Wirkungsweise der PAS ist tuberkulostatisch und besteht in einem Eingriff in die Folsäuresynthese (WACKER, 1959) durch kompetitiven Antagonismus gegen p-Aminobenzoesäure. Die Resistenzneigung ist gering, eine Kreuzresistenz mit anderen Tuberkulostatika nicht bekannt. Die PAS wird schnell und vollständig resorbiert und ebenso rasch ausgeschieden (LAUENER et al., 1957) und zwar

zu 50 % als freie unveränderte Paraaminosalicylsäure, zu etwa 30 % als n-Acetyl-ß-aminosalicylsäure (über die Leber) und zu etwa 20 % als n-Lycyl-ß-aminosalicylsäure (über die Nieren). Die beiden Metaboliten sind nicht tuberkulostatisch.

Einen besonderen Markstein in der Entwicklung der Chemotherapie stellt das Streptomycin dar, das von SCHATZ, WAKSMANN und Mitarb. 1944 aus Streptomyces griseus isoliert und von K. FOLKERS et al. (1947) in seiner Struktur aufgeklärt wurde. Die Wirkungsweise ist sowohl bakteriostatisch als auch bakterizid. Bei einer Dosierung von 1 g intramuskulär verabreicht sind im Durchschnitt Serumspiegel von 40 mcg/ml zu erwarten, während die therapeutisch noch wirksamen Serumwerte bei etwa 10 mcg/ml liegen. Die Ausscheidung des Streptomycins erfolgt durch glomeruläre Filtration.

Klinische Ergebnisse über die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit Streptomycin publizierten schon 1946 COOK et al. (1946, 1948). Bis heute gehört Streptomycin auch in der Behandlung der Urogenitaltuberkulose zu den Tuberkulostatika erster Ordnung und ist sowohl in kombinierter Therapie als auch in Monotherapie, früher insbesondere als Operationsschutz, immer wieder als hervorragend wirksam beschrieben worden (HÖEG, 1956, LATTIMER et al., 1956, 1965).

Allerdings weist das Streptomycin eine selektiv toxische Wirkung auf das Gleichgewicht- und Gehörorgan auf, der bei Nierenfunktionseinschränkungen - Streptomycin wird renal eliminiert - Rechnung zu tragen ist (BARR et al. 1948, HOES, et al., 1956).

Bei Untersuchungen an Sulfonamiden über Konstitution und tuberkulostatische Wirkung fanden G. DOMAGK und Mitarb. 1946, daß die als Vorprodukte bei den Sulfonamidsynthesen verwendeten Thiosemicarbazone eine ausgeprägte in vivo-Wirkung bei der Tuberkulose besaßen. Als besonders günstig erwies sich das p-Acetamino-benzaldehyd-thiosemicarbacon (Conteben). Etwa 70 % der oral gegebenen Menge des Präparates werden mit dem Urin eliminiert, etwa 20 bis 40 % in aktiver Form. An Nebenwirkungen finden sich Unverträglichkeitserscheinungen vonseiten des Magen-Darm-Traktes sowie Leberparenchymschädigungen und teilweise zerebrale Symptome mit Unruhezuständen und Kopfschmerzen. Das Präparat wurde vornehmlich bei der Behandlung der Urogenitaltuberkulose bis in die jüngste Zeit angewandt.

Im Sommer 1950 stellten GRUNBERG und SCHNITZER die antituberkulöse Aktivität des Isonikotinsäurehydrazid, INH, fest und zur gleichen Zeit wurde das Präparat auch von DOMAGK et al. (1952) entwickelt. Der Wirkungstyp ist bakteriostatisch, bei 4 bis 5-fach höheren Konzentrationen auch bakterizid. Es erfolgt

eine rasche Resistenzentwicklung bei Monotherapie nach einem Monat in etwa 10 % und nach etwa 6 Monaten in über 90 % der Fälle. Die Ausscheidung des Präparates, das oral appliziert wird, erfolgt vorwiegend durch glomeruläre Filtration. An typischen Nebenwirkungen finden sich Veränderungen im zentralen und peripheren Nervensystem mit Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, sowie psychische Störungen und periphere Neuritiden. Seltener sind Magen-Darm-Störungen, ebenso die Beeinflussung des hämatopoetischen Systems. Zur Prophylaxe und Therapie der INH-Neuritis werden Gaben von Pyridoxin vorgeschlagen. Die tuberkulostatische Wirksamkeit des INH äußert sich in einem Verlust der Säurefestigkeit der Tuberkelbakterien und bewirkt morphologische Veränderungen der Keime (WALTER/HEILMEYER). Bei der Behandlung der Nierentuberkulose (FUST, 1953) und insbesondere auch der Blasentuberkulose zeigte das Präparat eine ausgezeichnete Wirksamkeit. Nach LJUNGGREN (1959) kommt es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu einer Kumulation des INH im Blut und damit zum vermehrten Auftreten von Komplikationen. Trotz der Nebenwirkungen des Präparates gehört INH bis heute zu jeder Standardkombination bei der Tuberkulosebehandlung und ist weiterhin das wirksamste und beste tuberkulostatische Medikament.

Nach diesen "klassischen Tuberkulostatika", PAS, Streptomycin, Conteben und INH erfolgte die Entwicklung weiterer antituberkulöser Medikamente. Sie wurden den

erstgenannten, den "Tuberkulostatika der ersten Reihe", als "Tuberkulostatika der zweiten Reihe" gegenübergestellt. Diese Unterteilung war hauptsächlich chronologischer Art trotz der Definition, daß die Tuberkulostatika der zweiten Reihe meist weniger wirksam sind oder stärkere toxische Nebenwirkungen aufweisen, als die der ersten Reihe. Die wichtigsten Medikamente der sogenannten zweiten Reihe sind: Ethionamid (ETH), 1956, Ethambutol (EMB), 1961, Thiocarlid (DATC), Pyrazincarbonsäureamid (PZA) 1952, sowie die Streptomycesabkömmlinge Rifampicin (RMP), Cycloserin (CS), 1954, Viomycin (VM), Kanamycin (KM) und Capreomycin (CM) 1960.

Heute ist eine Einteilung der Tuberkulostatika, z.B. in solche der ersten und zweiten Reihe, nur noch bedingt möglich. Vielmehr verlangt die Einführung weiterer Medikamente jeweils eine neue Klassifizierung, da in jüngster Zeit Tuberkulostatika in rascher Aufeinanderfolge entwickelt wurden, die in vielen Fällen die sogenannten klassischen Mittel an Wirksamkeit übertreffen.

Nach KÖNIG und MAY (1968) sind die Voraussetzungen einer erfolgversprechenden Chemotherapie:

1. Genaue Kenntnis der heute zur Verfügung stehenden Medikamente, ihrer Wirkungsweise und Einsatzmöglichkeit,
2. optimale Kombination und Dosierung der Tuberkulostatika.

3. Laufende Tuberkelresistenzbestimmung und entsprechend eine gezielte Behandlung,
4. Beachtung eines in vielen Fällen und zwar in etwa 50 % vorliegenden unspezifischen Mischinfektes und entsprechend antibiotische Zusatztherapie.

Das vermehrte Auftreten von Keimen, die gegen die "klassischen Tuberkulostatika" resistent sind, kompliziert die gezielte und erfolgreiche Behandlung der Urogenitaltuberkulose in beträchtlichem Maße. Für die Resistenzentwicklung ist in erster Linie die häufig bei der UGT durchgeführte Monotherapie verantwortlich (BUSCH, 1966). Die tuberkulostatische Kombinationstherapie soll eine Vermehrung der primär resistenten Mutanten verhindern. Mutanten, die gegen zwei und mehr Tuberkulostatika resistent sind, kommen nur selten vor (KÖNIG et al., 1968).

Die Therapie wird daher heute mindestens dreifach kombiniert durchgeführt.

Trotz der Anzahl der bisher entwickelten und teilweise sehr wirksamen Tuberkulostatika ergeben sich bei der Therapie der Urogenitaltuberkulose wesentliche Schwierigkeiten. Die Tuberkulostatika werden überwiegend durch die Nieren aus dem Organismus eliminiert. Diese Ausscheidung verzögert sich mit zunehmender Niereninsuffizienz, woraus eine Kumulation

der renal ausgeschiedenen Medikamente resultiert und in gleichem Maße eine Zunahme der toxischen Nebenwirkungen. Viomycin und Kanamycin können praktisch nicht verabreicht werden oder nur bei vitaler Indikation mit besonders intensiver Überwachung und eventuellen Serumkonzentrationsbestimmungen.

Zusammengefaßt kann gefolgert werden, daß sich mit Ausnahme der Berücksichtigung der Nierenfunktion die Chemotherapie der Urogenitaltuberkulose kaum von der bei den übrigen Tuberkuloseformen unterscheidet. Das gilt sowohl für die Nebenwirkungen der Medikamente als auch für ihre antibakterielle Wirksamkeit, da der für die praktische Behandlung maßgebende therapeutische Index der Medikamente, d.h. jeweiliges Verhältnis von Verträglichkeit zu Wirksamkeit, bei allen Tuberkulosen nahezu derselbe ist.

II. FRAGESTELLUNG

Es sollte geprüft werden, ob das Streptomyces-Antituberkuloticum Capreomycin (CM), dessen Wirksamkeit bei der Lungentuberkulose von mehreren Autoren (POPPLEWELL und Mitarb., 1962, 1966, COHEN und Mitarb., 1966, SCHÜTZ und Mitarb., 1967, VIRCHOW, 1967, KOLLMEIER und Mitarb., 1968) nachgewiesen wurde, auch bei der Behandlung der Urogenitaltuberkulose verwendbar ist.

Capreomycin entspricht in seiner Wirksamkeit gegen Mycobacterium tuberkulosis etwa dem Streptomycin, weist jedoch nach Angaben mehrerer Autoren (GARFIELD und Mitarb., 1966, MILLER und Mitarb., 1966, HESLING, 1969) eine höhere Nephrotoxizität auf.

In der uns zugänglichen Literatur sind Untersuchungen über die Behandlung von UGT-Patienten mit CM bisher nicht mitgeteilt worden.

Eine klinische Studie sollte zeigen, ob und welche Nebenwirkungen bei Patienten mit vorgeschädigten Nieren und teilweise eingeschränkter Funktion auftreten. Da Capreomycin nach Angaben von BLACK und Mitarb., 1966, renal ausgeschieden und hauptsächlich

glomerulär filtriert wird, hängt die Eliminationsgeschwindigkeit von der Nierenfunktion ab.

Experimentell sollten die Serumkonzentrationen bei verschiedenen Graden der Nierenfunktionseinschränkung und entsprechend die Halbwertzeiten bestimmt werden, um Anhaltspunkte über die Dosierung zu erhalten.

III. BESCHREIBUNG UND PHARMAKOKINETIK DES CAPREOMYCIN (CM)

Capreomycin ist ein von HERR und Mitarb. (1960) aus Streptomyces capreolus isoliertes Polypeptid-Antibioticum mit in vitro und in vivo nachgewiesener Wirkung auf Mycobacterium tuberkulosis (BLACK et al., 1963, CUTHBERT et al., 1964). Es liegt im Ogostal$^{(R)}$ als Sulfat vor und unterscheidet sich chemisch von allen anderen gebräuchlichen Tuberkulostatika.

Capreomycin besteht aus 4 mikrobiologisch aktiven Fraktionen, den Capreomycinen IA, IB, IIA und IIB, die durch Ionenaustauschchromatographie einzeln dargestellt und durch Aminosäureanalyse, physikalisch-chemische Methoden und mikrobiologische Aktivitätsbestimmung charakterisiert werden können (BISERTE et al., 1951). Die verschiedenen physikalisch-chemischen Werte für die einzelnen Fraktionen differieren nur unwesentlich (HERR und Mitarb., 1961).

Der als Capreomycin bezeichnete Komplex setzt sich größtenteils aus den Fraktionen IA und IB zusammen; die beiden anderen Fraktionen machen nicht mehr als 20 % aus.

Außer bei Mycobakterien besteht keine signifikante antibakterielle Aktivität. Die Hemmwerte gegenüber Mycobacterium tuberkulosis liegen in allen festen Medien wie Löwenstein-Jensen-Medium bei 10 bis 15 (8 bis 25) mcg/ml und in flüssigen, halbsynthetischen Medien bei 1 (0,5 bis 5 bis 10) mcg/ml (COLETSOS et al., 1964, TRNKA et al., 1964, DONOMAE, 1966). Eindeutige Angaben über die Sensibilität der sogenannten atypischen Mycobakterien liegen nicht vor. Von den Typen der Runyon-Gruppen I, II, III und IV sind etwa 20 % bei 100 mcg/ml resistent, etwa 76 % werden von Konzentrationen bis 100 mcg/ml gehemmt und nur in etwa 4 % sind Konzentrationen von 10 mcg/ml und weniger für eine Hemmung des bakteriellen Wachstums erforderlich (WALTER und HEILMEYER, 1969).

Der Wirkungstyp des Capreomycins ist tuberkulostatisch. In vitro und unter der Therapie lassen sich Resistenzsteigerungen von Mycobakterien gegenüber Capreomycin erzielen. Das Präparat verhält sich hier etwa gleich wie Viomycin und PAS. Zwischen Capreomycin und Viomycin besteht eine komplette Kreuzresistenz, während unter Capreomycin-Therapie entstandene CM-Resistenz zu etwa 50 % mit einer Kanamycinresistenz bzw. einer verminderten Kanamycinsensibilität gekoppelt ist. Die nach Kanamycintherapie resistenten Keime sind dagegen überwiegend

auch capreomycinresistent (KOSEKI et al., 1963, TRNKA et al., 1964). Capreomycinresistente Stämme sind streptomycinsensibel und umgekehrt (SUTTON et al., 1966).

Als Peptid-Komplex wird Capreomycin nach oraler Applikation nicht in antibakteriell wirksamer Form resorbiert. Für die Therapie erfolgt die parenterale Gabe als intramuskuläre Injektion. Die an gesunden Erwachsenen von verschiedenen Autoren (BLACK et al., 1963, DONOMAE, 1966, MORSE et al., 1966, NEWMAN et al., 1946) bei Anwendung unterschiedlicher mikrobiologischer Testverfahren bestimmten Serumkonzentrationen stimmen weitgehend überein. Nach intramuskulärer Injektion von 1 g CM sind innerhalb 1 bis 2 Stunden maximale Serumkonzentrationen bestimmbar, wobei die Halbwertzeit etwa 5 Stunden beträgt (WALTER und HEILMEYER). Bei einzelnen Patienten verhalten sich die Serumkonzentrationen jedoch deutlich verschieden von den in Reihenuntersuchungen ermittelten Durchschnittswerten. Diese belaufen sich auf 40,9 mcg/ml nach einer Stunde, 38,1 nach zwei, 30,8 nach vier und 20,7 mcg/ml nach sechs Stunden (BLACK et al., 1963, DONOMAE, 1966, MORSE et al., 1966, NEWMAN et al., 1946).

Das Präparat wird in unveränderter, mikrobiologisch aktiver Form zum größten Teil im Urin ausgeschieden, in 0 bis 6 Stunden nach intramuskulärer Gabe

etwa 20 bis 50 %, in 6 bis 12 Stunden etwa 10 bis 35 % und in 12 bis 24 Stunden etwa weitere 2 bis 12 %. Innerhalb von 24 Stunden nach intramuskulärer Injektion von 1 g ist mit Elimination von 50 bis 70 % dieser Dosis im Urin zu rechnen. BLACK und Mitarb. (1966) fanden mittlere Urinkonzentrationen in den ersten 6 Stunden von 1467 mcg/ml. Die Capreomycin-Clearance belief sich auf 49,88 ml/min. Die gleichen Untersucher stellten bei 2 Patienten mit einem Serum-Harnstoff von 123 bzw. 97 mg% und einem Serum-Kreatininwert von 15,8 mg% erheblich höhere 12- und 24-Stunden-Werte als bei Nierengesunden fest. Bei einem Patienten, dessen Maximalwert nach 6 Stunden mit 30,2 mcg/ml erreicht wurde, belief sich die Serum-Konzentration nach 12 Stunden noch auf 13,8 und nach 24 Stunden auf 11,8 mcg/ml. Ein weiterer Untersuchter zeigte einen stark erhöhten Maximalwert mit 80 mcg/ml nach einer Stunde und nach 12 Stunden noch 26,5 sowie nach 24 Stunden 29 mcg/ml. Im Urin fanden sich innerhalb von 24 Stunden lediglich 33,6 bzw. 115,9 mg der verabreichten Gesamtdosis bei Konzentrationen von 56 bzw. 848 mcg/ml. Es wird angegeben, daß die Ausscheidung des Capreomycins im wesentlichen renal erfolgt. In der angeführten Studie wurde eine Kumulationsrate des Capreomycins nicht bestimmt, jedoch nehmen die Autoren an, daß aufgrund der hohen 24-Stunden-Konzentrationen nach einer Einzeldosis von 1 g intramuskulär eine Kumulation bei wiederholter Dosierung zu erwarten sei.

IV. KLINISCHE STUDIE

1. Literaturüberblick

Als Streptomyces-Antibioticum muß Capreomycin, dessen Wirksamkeit bei der Lungentuberkulose von mehreren Autoren (COHEN et al., 1966, KOLLMEIER et al., 1968, POPPLEWELL et al., 1962, 1966, VIRCHOW, 1967, SCHÜTZ et al., 1967, 1970) nachgewiesen wurde, vor allem hinsichtlich seiner Ototoxizität und Nephrotoxizität (BROWNING et al., 1966, CUTHBERT et al., 1964, DONOMAE, 1966, GYSELEN et al., 1965, MILLER et al., 1966, GARFIELD et al., 1966) Beachtung finden. Eine ausführliche Studie über den Einfluß des Capreomycins auf die Nierenfunktion publizierten KROPP et al., 1970. Unter 82 Patienten mit Lungentuberkulose wurde 5 mal ein einmalig gering erhöhter Serum-Harnstoffwert gefunden, der sich jedoch schon nach einer kurzfristigen Kontrolluntersuchung normalisierte. Weitere 5 Versuchspersonen zeigten einen länger dauernden Anstieg der harnpflichtigen Substanzen, der jedoch nicht zu einem Absetzen des Medikamentes zwang. Bei 6 Untersuchten mußte wegen einer erheblichen Harnstofferhöhung die Therapie abgesetzt werden. Drei von ihnen litten an einer Nierenerkrankung, jedoch ohne pathologische Funktionswerte vor der Behandlung. Bis auf einen Beobachtungsfall erfolgte der Anstieg der harnpflichtigen Substanzen nach Gesamtdosen bis D = 70 g.

Erstmals wurde die Nephrotoxizität des Präparates 1966 von WELLES et al. beschrieben, die in Nieren von behandelten Ratten Läsionen fanden, die histologisch ein ähnliches Bild boten wie jene Veränderungen, die durch 5-Hydroxytryptamin ausgelöst waren. MILLER et al., 1966, verabreichten Capreomycin an insgesamt 301 Patienten mit Lungentuberkulose bis zu Gesamtdosen von über 450 g. Die durchschnittliche Dosis pro Patient belief sich auf 127 g. Wegen Toxizitätserscheinungen mußte das Präparat in 19 dieser 301 Fälle abgesetzt werden und zwar 8 mal wegen eines Harnstoffanstieges, 3 mal wegen stärkeren Hörverlustes, bei weiteren 3 Patienten aufgrund einer starken Fieberreaktion, einmal einer erheblichen Eosinophilie zufolge und in 4 Fällen wegen einer Reaktion auf ein gleichzeitig gegebenes Medikament.

Die bisher in der Literatur erschienenen Mitteilungen über eine nephrotoxische Wirkung des Capreomycin (BRAUN, 1965, BROWNING et al., 1966, CITRON, 1965, COHEN et al., 1966, DONOMAE, 1966, GARFIELD et al., 1966, LESTER et al., 1966, MILLER et al., 1966, MONROE et al., 1966, POPPLEWELL et al., 1962, 1966, RADENBACH, 1967, SCHÜTZ et al., 1967, 1970, SALGUEIRO-CELSIS, 1964, SCHLESS et al., 1966, SCHWARTZ, 1966, VIRCHOW, 1967) sind von KROPP et al, 1970, tabellarisch zusammengefaßt und umfassen insgesamt 966 Patienten, bei denen

es 53 mal zu einem Serum-Harnstoffanstieg kam und in 30 Fällen die Therapie unterbrochen werden mußte. Lediglich COHEN et al., (1966) berichteten über einen Patienten, der an einer toxischen Nephritis starb, die vom Autor eindeutig auf die vorhergehende Gabe von Capreomycin bezogen wurde. CITRON (1965) warnte vor einer Capreomycintherapie bei älteren oder nierenkranken Patienten ohne entsprechende Kontrollen, welche nicht nur in der Harnstoffbestimmung im Blut bestehen dürften; in jedem Falle hätten vielmehr u.a. auch Clearancebestimmungen zu erfolgen.

Über eine Capreomycinbehandlung bei Patienten mit Urogenitaltuberkulose sowie über eine Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion ist unseres Wissens bisher nicht berichtet worden. Aus diesem Grunde schien es uns wichtig nachzuweisen, ob verstärkt Nebenwirkungen auftreten, bei vorgeschädigten Nieren aufgrund der tuberkulösen Erkrankung, wobei außerdem in einigen Fällen eine mäßiggradige Einschränkung der Nierenfunktion vorlag.

2. Eigene Untersuchungen

Das eigene Patientengut umfaßt 57 Fälle mit Urogenitaltuberkulose, die von September 1967 bis August 1969 mit Capreomycin (CM) und zwar 1 g/die intramuskulär bis zu Gesamtdosen von 250 g behandelt wurden. Verabreicht wurde das Präparat Ogostal(R), das uns die Firma Lilly zu Versuchszwecken zur Verfügung stellte. Die Therapie erfolgte stets in Kombination mit mindestens 2 weiteren Antituberkulotika, in den meisten Fällen INH, Ethambutol und Rifampicin.

Bei den 57 Untersuchten handelte es sich um 21 Frauen und 36 Männer. 16 Patienten waren zwischen 26 und 40, 34 zwischen 41 und 60 Jahre alt. Lediglich 4 Untersuchte waren jünger als 25 Jahre und nur 3 Patienten älter als 60 (Tab. 1).

Alter (Jahre)	Anzahl	Frauen	Männer
15 - 25	4	2	2
26 - 40	16	7	9
41 - 60	34	12	22
61 - 75	3	0	3
total	57	21	36

Tab. 1: Alters- und Geschlechtsverteilung von 57 mit Capreomycin (1 g/die i.m.) behandelten Patienten.

Bei 21 Untersuchten handelte es sich um Patienten mit Einzelnieren nach vorausgegangener Nephrektomie wegen Nierentuberkulose. In 4 weiteren Fällen lagen funktionelle Einzelnieren vor (Tab. 2). Insgesamt 14 Patienten wiesen schon vor der Behandlung mit Capreomycin eine mäßiggradige Einschränkung der Nierenfunktion auf.

D in g	Anzahl der Patienten	Einzelniere (Z. n. Nephrektomie)	funktionelle Einzelniere
20- 50	18	9	2
51-100	12	3	1
101-150	12	2	1
151-250	15	7	0
total	57	21 =36,8%	4 = 7 %

Tab. 2: Gesamtdosis (D) von Capreomycin (1 g/die) bei 57 Patienten (36 Männer, 21 Frauen) mit Urogenitaltuberkulose, davon 21 mit Zustand nach Nephrektomie und 4 mit funktioneller Einzelniere.

Entsprechend der verabreichten Gesamtdosen bot sich eine Einteilung des Patientenkollektivs in 4 Gruppen an. 18 Patienten erhielten Gesamtdosen von 20 bis 50 g, 12 von 51 bis 100 g, 12 von 101 bis 150 g und 15 von 151 bis 250 g (Tab. 2).

54 Patienten wurde täglich, 3 Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion jeweils im Abstand von 2 Tagen 1 g Capreomycin intramuskulär injiziert.

Jeweils im Abstand von 2 Wochen wurden bei allen Patienten die üblichen Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt. Außerdem erfolgte regelmäßig die Bestimmung der Serum-Transaminasen, des Serum-Kreatinins und des Serum-Harnstoffs. Bei schon vor der Behandlung über 1,2 mg% erhöhtem Serum-Kreatininwerten wurde zusätzlich als Kontrolle die endogene Serum-Kreatininclearance bestimmt (SCHIRMEISTER et al., 1962) und in einigen Fällen die Inulin- und PAH-Clearance. Die audiometrischen Kontrolluntersuchungen erfolgten zunächst in 2-wöchentlichem, später in 4-wöchentlichem Abstand.

3. Ergebnisse:

Von den 14 Patienten, deren Nierenfunktion schon vor der Behandlung mit Capreomycin eingeschränkt war, ergab sich in 5 Fällen eine Besserung, 3 mal eine Verschlechterung. Bei einem dieser 3 Untersuchten handelte es sich außer einer bereits vor der Therapie bestehenden, mäßiggradigen Funktionsstörung um eine funktionelle Einzelniere links, während bei den 2 weiteren Patienten während der Capreomycinbehandlung die Nephrektomie durchgeführt wurde. Die Nierenfunktion der übrigen 6 Untersuchten dieser Gruppe blieb unverändert. Bei den 43 Untersuchten mit ursprünglich

normaler Nierenfunktion kam es nur in einem Fall zu deren Beeinträchtigung (Tab. 3).

Patient	Serum-Kreatinin (mg%)	Serum-Harnstoff (mg%)	Endogene Kreatinin-Clearance (ml/min)	Gesamtdosis Capreomycin (in g)
1	1,3	16		30
2	1,3	23		200
3	1,3	18		170
4	1,4	25	92,0	40
5	1,4	22	78,5	30
6	1,4	16	73,0	190
7	1,5	19	49,0	50
8	1,5	15	97,5	120
9	1,6	32	70,5	140
10	1,6	19	78,5	30
11	1,6	30	72,0	200
12	1,9	13	80,5	140
13	4,3	37	20,8	35
14	4,6	48	18,0	30

Tab. 3: Capreomycinbehandlung bei 14 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin über 1,2 mg%).

Patienten 1-11 1 g/die
Patienten 12-14 3 g/Woche.

Der Anstieg des Serum-Kreatinins betrug maximal 1,0 mg% und außerdem war eine entsprechende Verminderung der endogenen Kreatinin-Clearance festzustellen. Nach Absetzen des Präparates erwiesen sich diese Veränderungen als reversibel (Tab. 4).

Patient	Alter (Jahre)	Serum-Kreatinin in mg% vor CM	nach CM	Gesamtdosis in g
1. Ch	67	0,9	1,9	80
2. Cz	31	1,1	1,5	20
3. Vö	57	1,3	1,5	170
4. Ge	59	1,3	1,6	30

Tab. 4: Anstieg der Serum-Kreatininwerte unter Capreomycinbehandlung bei 4 von 57 Patienten mit Urogenitaltuberkulose (1 g CM/die i.m.).

Regelmäßige audiometrische Kontrolluntersuchungen im Abstand von 2 bis 4 Wochen ergaben bei 4 Patienten eine geringgradige Herabsetzung des Hörvermögens. In 2 dieser Fälle wurde daraufhin sicherheitshalber die Medikation abgesetzt. Bei einem dieser Untersuchten lag allerdings schon vor der Behandlung mit Capreomycin eine Beeinträchtigung des Nervus acusticus infolge einer vorausgegangenen Streptomycintherapie vor.

Bei einer Patientin traten nach einer Gesamtdosis von 130 g Capreomycin Schwindelerscheinungen auf.

In 3 Fällen, entsprechend 5,3 % des gesamten Patientengutes war anhand der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen eine Eosinophilie bis maximal 9 % zu beobachten, wobei unseres Erachtens jedoch diese Veränderung nicht mit Sicherheit auf die Verabreichung von Capreomycin bezogen werden kann, da gleichzeitig mit anderen Tuberkulostatika behandelt wurde.

In 5 Fällen kam es im Bereich der Injektionsstelle zu einer schmerzlosen Induration, die allerdings kein Absetzen des Präparates erforderlich machte (Tab. 5).

Gesamtdosis in g	20 - 50	51-100	101-150	151-250	total
Zahl der Patienten	18	12	12	15	57
Zahl der Nebenwirkungen	4	4	2	7	17
Niere (Anstieg d. Serumkreatinins)	2	1	0	1	4
N. acusticus	2	0	0	2	4
N. vestibularis	0	0	1	0	1
Eosinophilie (über 4 %)	0	1	0	2	3
Indurationen im Injektionsbereich	0	2	1	2	5

Tab. 5: Nebenwirkungen nach Capreomycintherapie (1 g/die i.m.) bei 57 Patienten mit Urogenitaltuberkulose.

Einem Patienten, der in diesem Kollektiv nicht angeführt ist, wurden lediglich insgesamt 3 x 1 g Capreomycin verabreicht. Regelmäßig etwa 1/2 Stunde nach der Injektion kam es zu leichten Schüttelfrösten und Atembeschwerden, so daß in diesem Falle eine allergische Reaktion auf das Präparat angenommen werden muß.

Die beschriebenen Nebenwirkungen, ausgenommen jene Patienten, bei denen es lediglich zu Indurationen im Bereich der Injektionsstelle kam, betrafen insgesamt 9 der Untersuchten. In 4 Fällen handelte es sich um Patienten mit Einzelniere, 4 mal lag bereits vor der Capreomycintherapie eine mäßiggradige Einschränkung der Nierenfunktion vor.

Zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion kam es bei 2 Patienten schon nach der Verabreichung von weniger als 50 g Capreomycin, bei einem Patienten nach weniger als 100 g und im 4. Fall erst nach 160 g Capreomycin-Gesamtdosis.

Die Störungen seitens des Nervus acusticus traten auf: 2 mal nach einer Capreomycindosis unter 50 g, in den beiden restlichen Fällen nach 170 bzw. 180 g. Die Beeinträchtigung des Nervus vestibularis erfolgte bei einer Patientin nach insgesamt 130 g Capreomycin (Tab. 6).

Patient	Alter (Jahre)	Sérum-Kreatinin (mg%)	D in g	Nebenwirkungen Niere	N. acust.	N. vest.	Eos.
1. Cz	31	1,1 n		+			
2. Ge	59	1,3	20-50	+	+		
3. Sc	57	1,4			+		
4. Ch	67	0,9 h	51-100	+			
5. Da	44	0,8 n					+
6. Th	23	1,1	101-150			+	
7. Lo	55	1,2 n			+		
8. Se	50	1,3	151-250				+
9. Vö	57	1,3		+	+		+

Tab. 6: Verteilung der Nebenwirkungen auf 9 von 57 Patienten mit Urogenitaltuberkulose.

n = nephrektomiert

h = heminephrektomiert

V. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN

1. Bestimmungsmethode des CM im Serum

Zur Bestimmung der Serum-Konzentrationen wurde das Agardiffusionsverfahren angewandt und zwar der Zylinderplattentest, mit B. subtilis (ATCC 6633) als Testkeim (OBERZILL, 1966, WALLHÄUSER und SCHMIDT, 1967).

Die CM-Lösung wird in kleine Metallzylinder einpipettiert, die dem erstarrten, mit dem Teststamm beimpften Agarmedium aufgesetzt werden. Das CM diffundiert in den Agar und bewirkt nach Bebrütung der Platten sichtbare, unbewachsene Zonen um die Aufsatzstelle. Aus der Größe der Hemmzonen der zu untersuchenden Proben im Vergleich mit den Hemmzonen bekannter Standardkonzentrationen kann der CM-Gehalt quantitativ bestimmt werden.

Geräte:
Stahlzylinder (V2A-Stahl), Außendurchmesser: 8 mm, Innendurchmesser: 6 mm, Länge: 10 mm, Gewicht: 185 g.
Zylindersetzmaschine: (Cupsetter) 42 mm Fallhöhe.
Zonenablesegerät (Fischer-Lilly).

Material:

Penassay Seed Agar (Difco B263), Penassay Broth (Difco B243).

Streptomycin-Versuchs-Agar (Difco B277) pH 8.

Steriles, menschliches, gepooltes Serum von verschiedenen Spendern.

B. subtilis (ATCC 6633).

Lösungen:

Phosphatpufferlösung Nr. III, pH 8,0:

16,73 g KH_2PO_4

0,523 g K_2HPO_4

gelöst in 1000 ml Aqua dest.

Capreomycin-Stammlösung:

In sterilem, destilliertem Wasser 1000 mcg/ml. Bei 5 °C aufbewahrt etwa eine Woche lang verwertbar.

Capreomycin-Gebrauchslösung:

Die Verdünnungen und zwar mit Phosphatpufferlösung Nr. III auf 100 mcg/ml werden täglich neu hergestellt und bis zur Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt.

Der Testkeim B. subtilis wird auf Penassay Seed Agar gezüchtet.

a) Überimpfung wenigstens einmal pro Woche,

b) Züchtung bei 37°C während 24 Stunden,

c) Abschwemmen von der Kulturplatte mit 3 ccm Penassay Broth (Difco B243),

d) Einsaat von 0,2 % der 24-Stunden-Kultur auf Assay Agar (Difco B277).

Plane Petrischalen (Durchmesser 10 cm) werden mit 10 ccm Agar (Difco B277) beschickt und nach dem Erstarren mit 4 ccm beimpftem Agar überschichtet. Nach etwa 20 Minuten (Erstarrungszeit) werden mit dem "Cupsetter" auf jede Platte 6 Testzylinder aufgesetzt und die Platten bis zur Beschickung mit den Testlösungen im Kühlschrank bei + 4°C aufbewahrt.

Capreomycin-Konzentration	20 mcg/ml	10 mcg/ml	5 + mcg/ml	3 mcg/ml	2 mcg/ml
Standard	1,0 ml (100)	0,5 ml (100)	0,5 ml (100)	3,0 ml (5)	2,0 ml (5)
Normalserum	4,0 ml	4,5 ml	9,5 ml	2,0 ml	3,0 ml

Tab. 7: Standardkurven-Konzentrationen: (+) die Probe mit 5 mcg/ml variiert je nach Anzahl der verwendeten Platten.

Für den 1., 2., 4. und 5. Bezugspunkt der Standardkurve werden 12 beimpfte Platten und jeweils 6 Zylinder benötigt. Alternierend werden je 3 Zylinder mit 5 mcg/ml Konzentration als Bezugs-Standard beschickt, die restlichen 3 mit 2,0 mcg/ml. Drei weitere Gruppen von je 3 Platten erhalten alternierend mit 5 mcg/ml (Bezugs-Standard) jeweils 3 mcg/ml, 10 und 20 mcg/ml. Die Bebrütung erfolgt während 16 bis 18 Stunden bei 37° C.

Danach werden die Zylinder abgenommen, die Hemmzonendurchmesser mit dem "Zonenablesegerät" ermittelt und statistisch ausgewertet.

Man erhält:

1. Bezugspunkt: 3 Testplatten,
   9 Werte Bezugspunkt 2 mcg/ml (a),
   9 Werte Standard 5 mcg/ml (c_1).

2. Bezugspunkt: 3 Testplatten,
   9 Werte Bezugspunkt 3 mcg/ml (b),
   9 Werte Standard 5 mcg/ml (c_2).

3. Bezugspunkt: 3 Testplatten,
   9 Werte Bezugspunkt 10 mcg/ml (d),
   9 Werte Standard 5 mcg/ml (c_4).

4. Bezugspunkt: 3 Testplatten,
   9 Werte Bezugspunkt 20 mcg/ml (e),
   9 Werte Standard 5 mcg/ml (c_5).

Zunächst wird nun die Abweichung des Durchschnittswertes c_1 von c (= Durchschnittswert aus den 36 Standardwerten c_1, c_2, c_4 und c_5) ermittelt. Der Korrekturfaktor für den I. Plattensatz ist also $c - c_1$. Ist er

positiv, so wird dieser Wert zu a zugezählt, ist er negativ, wird er abgezogen. Auf diese Weise wird der Wert jedes Bezugspunktes korrigiert. Unter Verwendung von semilogarithmischem Papier (Aktivität logarithmisch aufgetragen, Hemmzonendurchmesser arithmetisch) wird die Standardkurve erstellt (Abb. 1). Dabei ist die Verbindungslinie so zu legen, daß möglichst alle Bezugspunkte auf ihr zu liegen kommen.

Herstellung der Platten mit Patienten-Serum:

Es werden Platten mit je 6 Zylindern angesetzt, davon alternierend 3 Zylinder mit 5 mcg/ml Standard beschickt, die übrigen mit dem zu untersuchenden Patienten-Serum. Die Bebrütung erfolgt bei 37 °C, während 16 bis 18 Stunden. Mit Ausnahme der 36- und 48-Stunden-Seren jener Patienten mit normaler Nierenfunktion, wurden alle Seren mit normalem, gepoolten Serum 1 : 10 verdünnt und diese Verdünnung bei der folgenden Ablesung entsprechend berücksichtigt.

Die erhaltenen Hemmzonen wurden mit dem "Zonenablesegerät" gemessen und die Konzentrationen in mcg/ml von der Standardkurve abgelesen.

2. Versuchsanordnung und Durchführung

Bei insgesamt 20 Patienten, von denen die meisten eine Urogenitaltuberkulose aufwiesen (Tab. 8 und 9), bei z.T. stark eingeschränkter Nierenfunktion, erfolgte mit Hilfe der beschriebenen Nachweismethode die Bestimmung der Serum-Konzentrationen[x] nach Verabreichung von 1 g Capreomycin intramuskulär, das uns in Form des Präparates Ogostal(R) (1,25 g Capreomycin-Sulfat, entsprechend 1 g Capreomycin-Base) zur Verfügung stand. Bei 4 Untersuchten wurde sowohl nach Einmalverabreichung als auch nach mehrmaliger Ogostal(R)-Injektion die Spiegelbestimmung durchgeführt.
Von den 20 Patienten waren 16 Männer und 4 Frauen und in 5 Fällen handelte es sich um einen Zustand nach Nephrektomie bei vorliegender Restnierentuberkulose.

Der jüngste Patient war 20, der älteste 77 Jahre alt. Bei allen Untersuchten, insbesondere jenen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, war eine antibiotische Therapie entweder noch gar nicht oder seit mindestens 7 Tagen nicht mehr durchgeführt worden.

Bei 19 Patienten, 15 Männern und 4 Frauen, wurde die Injektion von 1 g Capreomycin einmal morgens zwischen 8 und 9 Uhr und zwar intramuskulär durchgeführt.

[x] Die mikrobiologischen Bestimmungen der Capreomycin-Serumkonzentrationen wurden von Herrn Dr. STOTTMEIER vom Tuberkulose-Forschungsinstitut Borstel durchgeführt.

1, 2, 4, 6, 12, 24, 36 und 48 Stunden nach der Injektion erfolgte die Entnahme von jeweils 10 ml Blut. Unter sterilen Bedingungen wurde das gewonnene Serum sofort bei - 20° C tiefgefroren und bis zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung aufbewahrt. Die verschiedenen Seren wurden lediglich numeriert, so daß später eine Bezugnahme des Untersuchers auf die Erkrankung des Patienten bzw. den Grad der Nierenfunktionsstörung nicht möglich war.

Weiteren 3 Patienten wurde 4 bis 6 Tage lang 1 g Capreomycin/die intramuskulär injiziert. Die Blutentnahme erfolgte täglich jeweils 2 Stunden nach der Injektion. Ein Patient mit einer Inulin-Clearance von 13,8 ml/min erhielt 11 Tage lang jeden zweiten Tag 1 g Capreomycin verabreicht, ein weiterer mit einer Inulin-Clearance von 5,7 ml/min insgesamt 7 Tage lang 4 Injektionen.
Auch in diesen Fällen erfolgte die Blutentnahme zur Wirkstoffkonzentrationsbestimmung im Serum jeweils 2 Stunden nach der Injektion.

Außer den routinemäßig durchgeführten Blut- und Urinuntersuchungen wurden bei allen Patienten die Werte für das Serum-Kreatinin, den Serum-Harnstoff-Stickstoff, die Inulin-Clearance, die PAH-Clearance und die endogene 2 mal 2 Stunden-Kreatininclearance bestimmt.

Tab. 8: Aufschlüsselung des Patientengutes.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Klin. Diagnose
1 La	m	36	87	167	1. UGT 2. Z. n. Epididymektomie
2 Br	m	47	61,5	161	1. Prostata-Tbc. 2. spez. Epididymitis 3. inaktive Lungentbc.
3 Pi	w	43	61	155	Nieren-Tbc. Stadium II re.
4 Da	m	43	85	169	1. Z. n. Ureteronephrektomie und Epididymektomie li. wegen Tbc. 2. Nebenhoden-Tbc. re. 3. Prostata-Tbc. 4. ulcerocavernöse Tbc. der re. Restniere
5 Me	m	48	102,8	173	1. Z. n. Nephrektomie links 2. ulcerocavernöse Nieren-Tbc. rechts.
6 Bü	w	50	78,1	157	1. Z. n. Nephrektomie links 2. ulcerocavernöse Nieren-Tbc. Stadium III.
7 Wu	w	42	80	167	1. Blasenentleerungsstörung 2. Z. n. Praevesicaler Stenose bds. (Boari-Plastik)

Tab. 9: Aufschlüsselung des Patientengutes.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Klin. Diagnose
8 Ha	w	45	73,5	157	1. Nierenfistel li. stumme Niere li. 2. Pyelonephritis 3. Diabetes mellitus
9 Na	w	44	69,5	165	1. gefistelte Einzelniere links 2. Z. n. Portio-Carcinom
10 Ru	m	67	87,3	168	1. Prostata-Ca. 2. Herzinsuffizienz.
11 Si	m	71	72	171	1. Tbc. der Restniere, 2. Blasen-Tbc. 3. Schrumpfblase
12 Bo	m	20	66	172	1. vesico-ureteraler Reflux (bds.) 2. pyelonephritische Schrumpfnieren bds.
13 Ke	m	42	80,7	172	1. UGT bds. Stadium III 2. Blasen-Tbc. 3. Prostata-Tbc.
14 Cu	m	73	57,3	178	1. chron. Pyelonephritis bds. 2. Prostata-Adenom
15 Ho	m	64	54	171	Urämie im Finalstadium einer chron. Pyelonephritis
16 Sc	m	77	61	172	Blasenpapillomatose

3. Ergebnisse

Die im Rahmen der ersten Studie untersuchten Fälle wurden in 4 Gruppen unterteilt und zwar erfolgte die Unterteilung nach abnehmenden Werten für die Inulin-Clearance, die als Parameter für die Leistungsfähigkeit der glomerulären Partialfunktion anzusehen ist. Diese glomeruläre Filtrationsleistung schien uns als Bewertungsgrundlage maßgebend, da nach Untersuchungen von BLACK et al. (1966) anzunehmen ist, daß Capreomycin durch glomeruläre Filtration renal eliminiert wird.

4 Patienten, die als erste untersucht wurden, konnten in diese Studie nicht einbezogen werden, da die Serum-Wirkstoffkonzentrationen etwa eine Zehnerpotenz niedriger lagen als unsere späteren Untersuchungen sowie die Untersuchungen anderer Autoren (BLACK et al., 1963, 1966, DONOMAE, 1966) und anzunehman war, daß es sich hier um einen Bestimmungsfehler handelte (Tab. 10).

4 Patienten wiesen normale Serum-Kreatininwerte unter 1,2 mg% auf, die Inulin-Clearance war nur in einem Fall mit 97 ml/min normal, die PAH-Clearance in 2 Fällen mit 664 bzw. 500 ml/min.

Patient	Stunden post injectionem					
	1	2	4	6	12	24
1	47,5	35	30,5	19,5	8	1
2	31	45	14,3	13,3	2,9	0,7
3	27,5	33,5	19	10	2,4	0,9
4	38	23,5	12,3	6,6	1,2	0,9
5	15	19	20,2	11,6	1,9	0,9
6	33	37,5	17	9,6	1,5	1,2
7	18,4	27,5	17,5	11,3	1,2	0,8
8	45,5	44	18,5	11	2	0,8
9	15	32	30	18	8,6	1
10	20,5	30	19	10	1,9	1
$\bar{x}$	29,1	32,7	19,8	12,1	3,1	0,9
	$\pm$ 3,8	2,6	1,9	1,2	0,9	0,05

Tab. 10: Capreomycin-Serum-Konzentrationen (mcg/ml) bei 10 Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Verabreichung von 1 g/die i.m. Nachweismethode: Zylinderplattentest: Testkeim B. subtilis ATCC 6633 (BLACK und Mitarb., 1966).

Die Capreomycin-Serumspiegel zeigten nach einem Anstieg auf Werte bis 42,5 mcg/ml nach etwa 2 Stunden einen kontinuierlichen Abfall und nach 48 Stunden war praktisch keine Konzentration mehr nachweisbar (Tab. 11, Abb. 2,3). Die graphisch ermittelte t_{50} belief sich auf 5 1/2, 7 und 2 mal 7 1/2 Stunden.

Die biologische Halbwertzeit (t_{50}) wurde graphisch ermittelt, indem die Einzeichnung der Konzentrationsmeßpunkte in ein semilogarithmisches Koordinatensystem erfolgte. Innerhalb des Konzentrationsabfalls wurden 2 : 1 Intervalle auf der Ordinatenachse mit $y_1 = y_2$ gewählt, dann die beiden Parallelen zur Abszissenachse durch die Ordinatenpunkte y_1 und y_2 bis zu ihren Schnittpunkten mit der eingezeichneten Eliminationsgeraden verfolgt und die zugehörigen Abszissenwerte t_1 und t_2 abgelesen.

Für die Halbwertzeit ergab sich:
$t_{50} = t_2 - t_1$. (DOST, 1968). (Abb. 4).

Patient	S. Kr.	t_{50} Std.	Cl. I.	Cl. PAH	Cl. Kr.	Stunden							
						1	2	4	6	12	24	36	48
1LA	1,0	7	97	664	125	37,5	37,5	35	25	13	4,9	2	0,8
2BR	1,1	5,5	79,5	476	107	42,5	40	31	25	2	2,5	1,7	0,9
3PI	1,1	7,5	72,3	400	92	40	37,5	26	26	10	5	1,7	0,8
4DA	1,1	7,5	71,8	500	112	40	40	33	33	13,5	5	1	0,6
5ME	1,4	12	59,5	422	111	35	35	31	31	20	10	10	10
6BÜ	1,6	7	50,5	338	73	33	45	40	25	17,5	5	5	5
7WU	1,7	7	44,4	281	b72	42	37,5	37	35	25	4	4	4
8HA	2,1	16,0	34,2	206	42	40	50	31	35	30	26	13	7,5
9MA	1,5	14	31,4	211	49	33	38	33	33	31	13	0	0
10RU	1,7	11	29,4	234	50	52,5	40	26	26	26	13	13	4
11SL	2,1	16	24,2	83,5	32	35	40	37,5	35	31	12,5	5	5
12BO	5,8	66	14,8	77	18	33	40	38	33	35	35	30	25
13KE	4,3	44	13,8	154	37	40	35	35	35	30	25	20	11
14CU	5,3	100	5,7	23,6	10,6	38	40	38	37,5	38	36,5	36	35
15HO	14,0	100	-	-	-	46	46	46	46	45	45	45	44
		$\bar{x}$				39,2	40,1	34,5	32,0	24,7	16,1		
					$\pm$	1,4	1,0	1,4	1,5	2,9	3,6		

Tab. 11: Capreomycin-Serumkonzentrationen (mg/ml) bei 15 Urogenitaltuberkulose-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nach intramuskulärer Injektion von 1 g Capreomycin. (Zylinderplattentest B. subtilis ATCC 6633)
S. Kr. = Serum-Kreatinin (mg%), Cl. I. = Inulin-Clearance (ml/min) Cl. PAH = PAH-Clearance (ml/min), Cl. Kr. = endogene Kreatininclearance (ml/min).

Bei der zweiten Patientengruppe lag eine mittlere Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate vor mit entsprechenden Inulin-Clearancewerten von 59,5 bis 44,4 ml/min. Die jeweiligen Werte für das Serum-Kreatinin, die PAH-Clearance und die endogene Kreatinin-Clearance sind aus Tabelle 11 ersichtlich.

Bei 2 Patienten entsprach die t_{50} mit 7 Stunden denen der Gruppe 1. Auffällig war die Verlängerung der Halbwertzeit bei dem Patienten 5 ME auf 12 Stunden bei einer Inulin-Clearance von 59,5 ml/min. Allerdings handelte es sich bei diesem Untersuchten um eine ulcero-cavernöse Nierentuberkulose bei Einzelniere rechts. Bei einer Patientin dieser Gruppe mit einer Inulin-Clearance von 44,4 ml/min bei ebenfalls wesentlich verminderter PAH-Clearance mit 481 ml/min erfolgte kein kontinuierlicher Abfall der Serumkonzentration. Während der ersten 12 Stunden belief sich die Halbwertzeit auf 14, während der folgenden 12 Stunden auf 4 1/2 Stunden (Tab. 11, Abb. 5, 6).

Eine deutlich verzögerte Capreomycinausscheidung, insbesondere in Bezug auf den 24-Stunden-Wert wiesen 4 Patienten mit Inulin-Clearancewerten von 34,2 bis 24,2 ml/min und PAH-Clearancewerten von 206 bis 83,5 ml/min auf. Auch die endogene Kreatinin-Clearance war hier erheblich pathologisch verändert.

Die Serum-Halbwertzeiten waren stark verlängert und beliefen sich bei allen 4 Patienten auf 11,0 bis 16 Stunden (Tab. 11, Abb. 7, 8).

Bei 4 weiteren Untersuchten lag eine ausgeprägte Niereninsuffizienz vor mit Serum-Kreatininwerten zwischen 4,3 und 14 mg%, wobei der letztgenannte Patient anurisch war. Die Inulin-Clearancewerte lagen zwischen 14,8 und 5,7 ml/min, und auch die PAH-Clearance zeigte eine entsprechende Störung der tubulären Partialfunktion an. Es resultierte eine erhebliche Ausscheidungsverzögerung, die im Extremfall bei einem Serum-Kreatininwert von 14,0 mg% und vorliegender Anurie einen praktisch gleichbleibenden Serumspiegel über 48 Stunden zeigte (Tab. 11, Abb. 9). Die Halbwertzeiten beliefen sich auf 44, 66 und 2 mal über 100 Stunden (Abb. 10).

Um zu prüfen, ob eine Kumulation des Medikamentes und wenn ja, in welchem Umfang nach mehrfachen Injektionen erfolgte, verabreichten wir 3 Patienten 4 - 6 Tage lang täglich 1 g Capreomycin i.m. und 2 weiteren mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion jeden 2. Tag eine Injektion über einen Zeitraum von 11 bzw. 7 Tagen. Es erfolgte in keinem Falle der 1. Gruppe ein stärkerer Anstieg der Konzentration des Wirkstoffes im Serum. Bei der Patientin 3 L. Bü.

stimmte der Verlauf mit der Tatsache überein, daß sich die Serum-Halbwertzeit trotz verminderter Inulin-Clearance lediglich auf 7 Stunden belief, während bei dem Patienten 2 L.Me. der gleiche Wert 12 Stunden betrug. Trotzdem kam es auch in diesem Falle nicht zu einer Kumulation. Der Patient 4 L.Ke. der zweiten Gruppe zeigte ebenfalls bei einer nachgewiesenen t_{50} von 44 Stunden bei einer Verabreichung des Medikamentes im Abstand von 48 Stunden keine Kumulation. Auch klinisch waren hier nach einer Verabreichung von insgesamt 35 g Capreomycin keinerlei Nebenwirkungen des Medikamentes festzustellen.

Auffällig ist der CM-Konzentrationsverlauf bei dem Patienten 5 L.Zu., dessen Serum-Halbwertzeit sich auf über 100 Stunden belief. Nach einem Spiegel von 30 mcg/ml stieg diese nach einer zweiten Injektion am 3. Tag auf 42 mcg/ml an und zeigte am 5. und 7. Tag Werte von 35 bzw. 37,5 mcg/ml, also keine Zeichen der Kumulation. Für diese Tatsache ist von Bedeutung, daß bei dem Patienten beidseitige Harnstauungsnieren vorlagen und am 3. Tage eine operative Harnableitung durchgeführt wurde, so daß es zu einer Polyurie kam und die Nierenfunktionsleistung zu diesem Zeitpunkt sicherlich erheblich gebessert war (Tab. 12, Abb. 11).

Patient	S. Kr. mg%	Cl. J. ml/min	Cl. PAH ml/min	Cl. Kr. ml/min	Capreomycin-Serumkonzentrationen (mcg/ml) (Zylinder-Plattentest B. subtilis A. T. C. C. 6633					
					2 Stunden post injectionem					
					1.	2.	3.	4.	5.	6. Tag
1 L Sc	0,9	79,7	564	86	40	40	37,9	37,5	35	31
2 L Me	1,4	59,5	422	111	37,5	38	35	26		
3 L Bü	1,6	50,5	338	73	60	37,5	37,5	38		
					Capreomycin-Serumkonzentrationen (mcg/ml) jeden 2. Tag					
					2 Stunden post injectionem					
					1.	3.	5.	7.	9.	11. Tag
4 L Ke	4,3	13,8	154	37	38	33	33	31	33	33
5 L Cu	5,3	5,7	23,6	10,6	30	42	35	37,5		

Tab. 12: Capreomycin-Serumkonzentrationen während mehrtägiger Therapie, jeweils 2 Stunden post injectionem (1 g Ogostal(R)/die bzw. jeden 2. Tag intramuskulär).
S Kr = Serum-Kreatinin, Cl I = Inulin-Clearance, Cl PAH = PAH-Clearance, Cl Kr = endogene Kreatinin-Clearance.

VI. DISKUSSION

Die klinische Studie umfaßte 57 Patienten. Die Untersuchung sollte lediglich Aufschluß geben über etwaige toxische Nebenwirkungen des Präparates, wobei insofern besondere Bedingungen gegeben waren, als es sich ausnahmslos um Urogenitaltuberkulose-Patienten handelte, also vorgeschädigte Nieren vorlagen, teilweise Einzelnieren und in 14 Fällen eine Nierenfunktionseinschränkung. Eine Übersichtszusammenstellung der Nebenwirkungen des Capreomycin von KROPP et al. (1970) ergab bei 966 Patienten in 53 Fällen eine Verschlechterung der Nierenfunktion (7 %). 30 mal wurde die Therapie aus diesem Grunde unterbrochen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß wir schon geringe Serum-Kreatininanstiege um 0,5 mg% als pathologisch ansahen, andererseits Patienten mit schon vorher pathologischer Nierenfunktion keinerlei Veränderungen während der Langzeit-Capreomycintherapie zeigten, ist anzunehmen, daß das Präparat auch bei Urogenitaltuberkulose unbedenklich bei entsprechender Indikationsstellung angewandt werden kann, wobei allerdings häufigere Kontrollen der von den Nebenwirkungen betroffenen Organe durchgeführt werden müßten. Mehrere Autoren (KROPP et al., 1970, LUCCHESI, 1970, VIRCHOW, 1967, GARFIELD et al., 1966) berichten

auch über pathologische Veränderungen des Urinbefundes während der Therapie, die jedoch in unseren Fällen nicht zu beurteilen waren, da bei fast allen Patienten primär pathologische Befunde vorlagen. Auch bezüglich der Nebenwirkungen vonseiten des 8. Hirnnerven, die unter der Behandlung mit Capreomycin auftraten, konnten wir unsere Ergebnisse lediglich denen gegenüberstellen, die über Patienten mit Lungentuberkulose ohne spezifische oder unspezifische Erkrankung der Nieren erhalten worden waren (SIGHART et al., 1970, KOLLMEIER et al., 1968, DONOMAE, 1966, VIRCHOW, 1967, MILLER et al., 1966). Unter unserem Patientengut fanden wir in 4 Fällen, entsprechend 7 %, eine Beeinträchtigung des Nervus acusticus. Dabei ließen die Kontrollaudiogramme einen Hörverlust von 20 bis 30 DB im Hochtonbereich, etwa um 8000 Hz, erkennen, während nur 2 Patienten subjektive Beschwerden (Hörverschlechterung und Ohrensausen) äußerten. Allerdings waren 3 der Untersuchten schon früher mit Streptomycin behandelt worden. Vestibulärer Schwindel wurde nur einmal bei einer 23-jährigen Patientin nach einer Gesamtdosis von 130 g Capreomycin gefunden. Die Häufigkeit der Acusticusstörungen liegt geringgradig Höher als z.B. Beobachtungen von SIGHART et al., 1970, die bei Untersuchungen von 50 Patienten mit Lungentuberkulose eine Frequenz von 2 % fanden sowie Nebenwirkungen im Sinne einer Vestibularis-

schädigung in 4 % der Fälle. KOLLMEIER et al., 1968, beschrieben bei 24 Patienten in keinem Falle eine Störung des Nervus acusticus, sahen jedoch eine Hörverminderung bis zu 20 DB nicht als pathologisch an. Aus einer von VIRCHOW, 1967, veröffentlichten Arbeit ergeben sich bei einem von 22 Untersuchten, 4,5 %, Vestibularisstörungen und Acusticusschäden nur nach vorheriger Streptomycintherapie. DONOMAE, 1966, fand Acusticusschäden bei 3 von 93 Untersuchten (3,2 %); das sind über 50 % weniger verglichen mit unseren Ergebnissen. Die geringste Rate an Nebenwirkungen seitens des Nervus acusticus stützt sich auf Untersuchungen von MILLER et al., 1966; bei einem Kollektiv von 294 Lungentuberkulose-Patienten traten nur bei 3 Untersuchten (1 %) Acusticusstörungen auf.

Die im Rahmen unserer experimentellen Untersuchungen gefundenen Maximalkonzentrationen des Capreomycin im Serum lagen geringgradig höher als jene, die von mehreren Autoren mitgeteilt wurden (BLACK et al., 1963, DONOMAE, 1966, MORSE et al., 1966). BLACK et al., 1966, untersuchten die Serum-Spiegel bei 10 Patienten mit normaler Nierenfunktion und fanden durchschnittliche Serumspiegel von $29,1 \pm 3,8$ mcg/ml in der ersten Stunde und $0,9 \pm 0,1$ mcg/ml 24 Stunden nach der Injektion (Tab.10).

Die Vergleichswerte unserer Studie gehen aus Tabelle 11 hervor und belaufen sich für eine Stunde auf 39,2 $\pm$ 1,4 und für 24 Stunden auf 16,1 $\pm$ 3,5 mcg/ml. Die Differenz der Mittelwerte von BLACK et al. sowie jene unserer Studie ist statistisch signifikant (0,005 p 0,001).

Auch bei den Patienten mit Inulin-Clearancewerten, die noch im unteren Bereich der Norm lagen, war der Serumspiegel des Präparates 24 Stunden post injectionem mit durchschnittlich 4,3 mcg/ml noch wesentlich höher als der von BLACK et al., 1966, gefundene Wert. In allen 4 Fällen betrug jedoch nach 48 Stunden die Konzentration weniger als 1,0 mcg/ml.

Obwohl sich nach Untersuchungen von NEWMAN et al., 1946, die Halbwertzeit eines rein glomerulär filtrierten Stoffes erst dann verlängert, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter etwa 1/4 der Gesamtfunktion abfällt, fanden wir eine offensichtlich verzögerte Ausscheidung bei einem Patienten schon mit einer Inulin-Clearance von 59,5 ml/min (t_{50} = 12 Stunden). Andererseits ergab die Verabreichung von Capreomycin über mehrere Tage bei den Patienten 2 L.Me. und 3.L. Bu., deren Serumspiegel nach 24 Stunden noch bei 10 bzw. 5 mcg/ml lagen, keinen Hinweis für eine Kumulation. Die Halbwertzeiten beliefen sich auf 12 bw.

7 Stunden, so daß dieser Befund mit den bei Dauerbehandlung erhaltenen Serum-Konzentrationsspiegeln korreliert.

Bei 2 weiteren Patienten mit einer Halbwertzeit von 44 bzw. über 100 Stunden wurde ebenfalls bei Capreomycinverabreichung im 2-tägigen Abstand keine Kumulation gefunden. Entsprechend der stark verlängerten Halbwertzeit waren bei beiden Patienten 48 Stunden nach der Injektion Wirkstoffspiegel von 11 bzw. 35 mcg/ml zu finden. Die Tatsache, daß bei dem Untersuchten 5 L. Cu. keine Kumulation eintrat, wird dadurch zu erklären sein, daß zwischenzeitlich instrumentell eine Entlastung der gestauten Niere erfolgte und es zu einer polyurischen Phase kam, so daß die Nierenleistung sicherlich gebessert war. Die Befunde des Patienten 4 L.Ke, der nach 48 Stunden 11 mcg/ml Wirkstoffkonzentration aufwies, stimmen mit denen des Patienten 2 L.Me., der nach 24 Stunden noch 10 mcg/ml im Serum zeigte, überein.

Die Tatsache einer nicht erfolgten Kumulation trotz längerer Behandlung ist auch daraus zu ersehen, daß der 1. Patient jeweils im Abstand von 2 Tagen Capreomycin verabreicht bekam bis zu einer Gesamtdosis von 38 g ohne toxische Nebenwirkungen, insbesondere bezüglich der Nieren. Der Patient 2 L.Me. erhielt insgesamt 250 g Capreomycin bei täglicher

Injektion von 1 g verabreicht und zeigte ebenfalls keinerlei Nebenwirkungen. Auffällig war hier, daß der Serum-Kreatininwert, der ursprünglich 1,4 mg% betrug, sich unter der Behandlung auf 1,1 mg% normalisierte.

Mit der Annahme, daß Capreomycin fast ausschließlich renal eliminiert wird, sind jene Untersuchungen von BLACK et al., 1966, nicht in Übereinstimmung zu bringen, die bei 2 Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt wurden. Trotz fast völlig ausgefallener Nierenfunktion (Serum-Harnstoff 123 bzw. 97 mg%, Serum-Kreatinin 15,8 mg%) fand sich nach Verabreichung von 1 g Capreomycin bei sehr hohen Maximalserumkonzentrationen ein Abfall in 24 Stunden von 80 auf 29 mcg/ml bzw. bei einem zweiten Patienten von 30,2 auf 11,8 mcg/ml in 18 Stunden. Bei einer Gesamtausscheidung mit dem Urin von 115,9 bzw. 33 mg, also 1/10 bis 1/30 der Gesamtdosis in 24 Stunden ist dieser Befund unter Berücksichtigung der stark eingeschränkten Nierenfunktion nicht zu erklären, wenn nicht außer dem renalen ein anderer Eliminationsvorgang bzw. eine enzymatische Inaktivierung angenommen wird oder ein Bestimmungsfehler vorliegt. Unsere Befunde bei dem Patienten 5 L. Cu. mit einer Halbwertzeit von über 100 Stunden und einer Inulin-Clearance von 5,7 ml/min sowie bei dem Patienten 15 Ho. mit einem Serum-Kreatinin von

14,0 mg% bei Anurie und einer so langen Halbwertzeit, daß praktisch kein Konzentrationsabfall erfolgte, widersprechen allerdings den Befunden von BLACK et al., 1966, und deuten auf eine ausschließlich renale Ausscheidung hin.

Folgerungen für die Therapie:

Aufgrund unserer Untersuchungsergebnisse sind wir der Ansicht, daß bei Patienten mit Serum-Kreatininwerten bis etwa 1,2 mg% eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren, die eine reduzierte Dosierung erforderlich macht, nicht zu erwarten ist. Hierbei liegen die Inulin-Clearancewerte meist über 70 ml/min. Die Erhöhung des Serum-Kreatininspiegels auf über 1,3 mg% erfordert die exakte Abklärung der Funktionseinschränkung. Patienten mit Inulin-Clearancewerten bis 50 ml/min kann unter Berücksichtigung unserer klinischen und experimentellen Untersuchungen das Präparat Capreomycin in voller Tagesdosis (1 g/die) verabreicht werden. Auch bei stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion bis etwa 30 ml/min kann bei entsprechend strenger Indikationsstellung das Medikament in der Dosierung von 1 g jeden 2. Tag verabreicht werden. Erforderlich scheint es jedoch, daß bei diesen

Patienten kurzfristigere Kontrollen der von den Nebenwirkungen betroffenen Organe durchgeführt werden: im Abstand von 2 Wochen Urinstatus, Serum-Harnstoff- und Serum-Kreatininbestimmungen sowie Audiometrie und evtl. Vestibularisprüfung.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird über experimentelle und klinische Untersuchungen des Antituberkuloticum Capreomycin bei Urogenitaltuberkulose-Patienten berichtet.

Serumkonzentrationsbestimmungen des Medikamentes wurden bei 20 Patienten mit verschiedenen Graden der Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Zur Bestimmung der Serumkonzentrationen wurde das Agardiffusionsverfahren angewandt, und zwar der Zylinderplattentest, mit Bacterium subtilis (ATCC 6633) als Testkeim.

In 15 Fällen wurden jeweils 8 Serumspiegel-Untersuchungen in einem Zeitraum von 48 Stunden durchgeführt. Bei 5 Patienten wurde das Verhalten des Capreomycin-Serumspiegels während einer Behandlungsdauer über mehrere Tage untersucht.

Aufgrund dieser Konzentrationsbestimmungen konnten die biologischen Halbwertzeiten bei Patienten mit verschieden stark eingeschränkter Nierenfunktion bestimmt werden.

Die klinische Studie umfaßte 57 Urogenitaltuberkulose-Patienten, die mit Capreomycin bis zu Gesamtdosen von 250 g behandelt wurden. Die Untersuchung sollte Aufschluß geben über etwaige toxische Nebenwirkungen des Präparates bei Patienten mit vorgeschädigter Niere und teilweise eingeschränkter Funktion.

Aus unseren Beobachtungen glauben wir schließen zu können, daß das Capreomycin auch bei Patienten mit Urogenitaltuberkulose, deren Nieren durch die spezifische Erkrankung vorgeschädigt sind, ohne eine erhöhte Gefahr verabreicht werden kann. Allerdings sollte die Nierenfunktion, insbesondere, wenn sie primär eingeschränkt ist, mindestens in 2-wöchentlichem Abstand kontrolliert werden.

VIII. ABBILDUNGEN

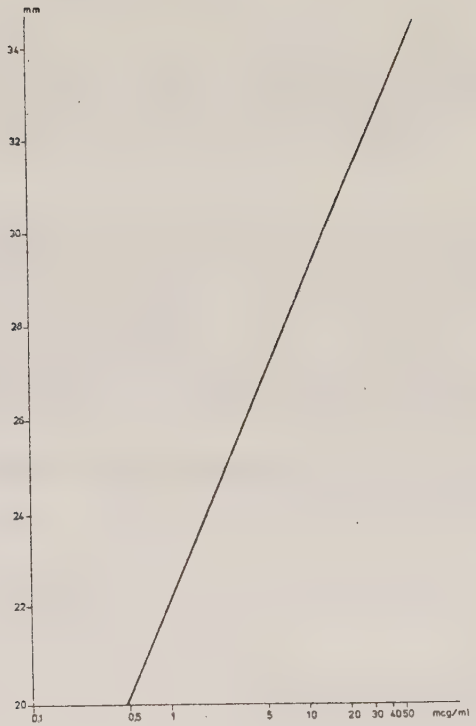

Abb. 1:

Standardkurve zur Bestimmung verschiedener Capreomycin-Serumkonzentrationen mit Hilfe des Zylinderplattentestes.
Hemmzonendurchmesser, mit dem Zonenablesegerät ermittelt, auf der Ordinate arithmetisch, Aktivität auf der Abszisse logarithmisch aufgetragen.

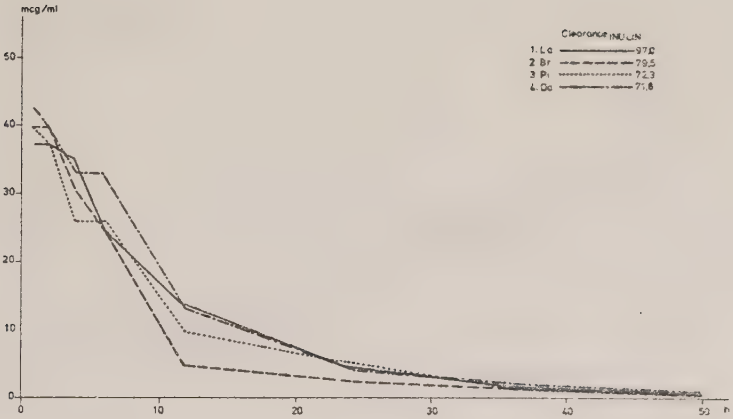

Abb. 2:

Serum-Konzentrationen über 48 Std. nach Injektion von 1 g Ogostal(R) bei 4 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 97,0 - 71,8 ml/min.

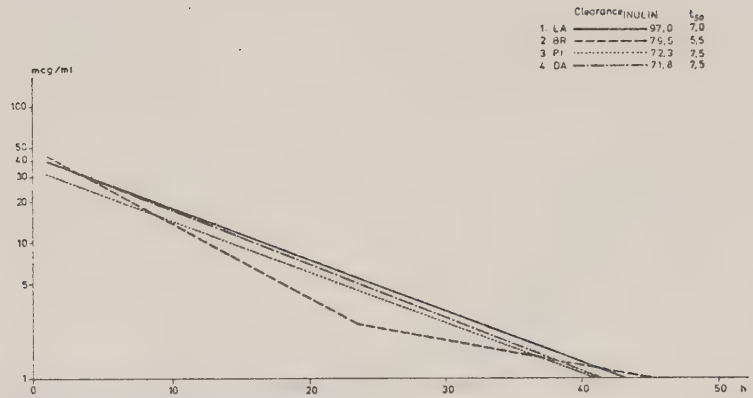

Abb. 3:

Verlauf der Eliminationsgeraden, entsprechend den Capreomycin-Serum-Konzentrationen über 24 Std. bei 4 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 97,0 - 71,8 ml/min nach Ogostal(R) (1 g i.m.).

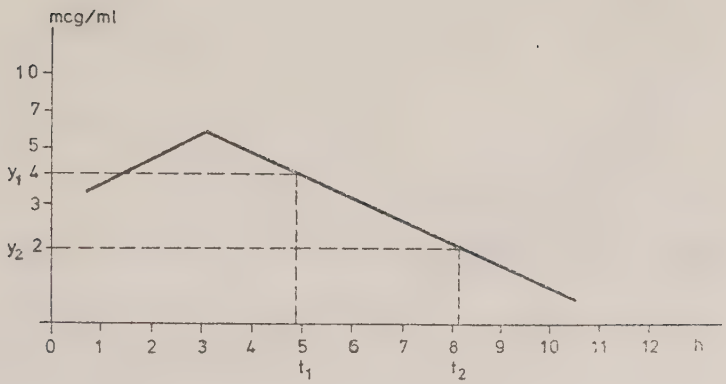

Abb. 4

Schematische Darstellung der graphischen Ermittlung der Halbwertzeit (t_{halb}) des Capreomycin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

$$t_{halb} = t_2 - t_1 \qquad c_1 \hat{=} y_1; c_2 \hat{=} y_2 \qquad t_1 \hat{=} x_1; t_2 \hat{=} x_2$$

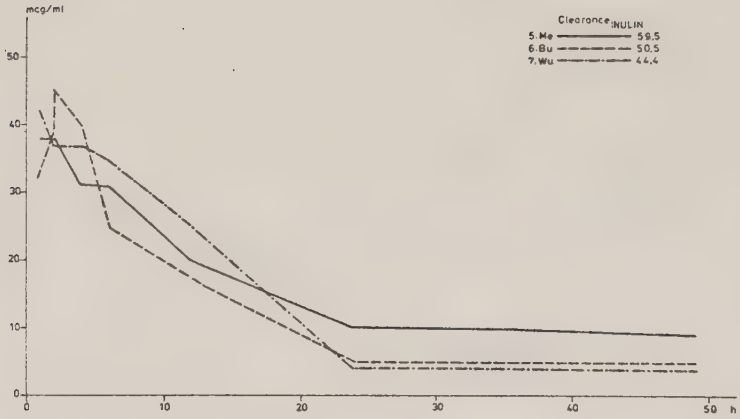

Abb. 5:

Serum-Konzentrationen über 48 Std. nach Injektion von 1 g Ogostal(R) bei 3 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 59,5 - 44,4 ml/min.

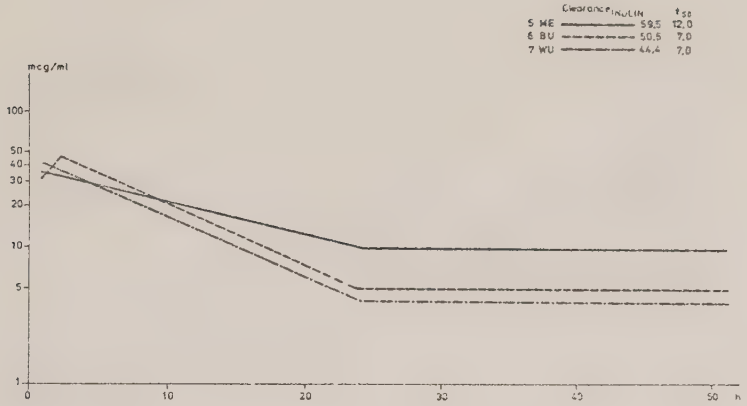

Abb. 6:

Verlauf der Eliminationsgeraden, entsprechend den Capreomycin-Serum-Konzentrationen über 24 Std. bei 2 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 59,5 und 50,5 ml/min, sowie 1 Patientin mit einem Inulin-Clearance-Wert von 44,4 ml/min über zweimal 12 Std., nach Ogostal(R) (1 g i.m.).

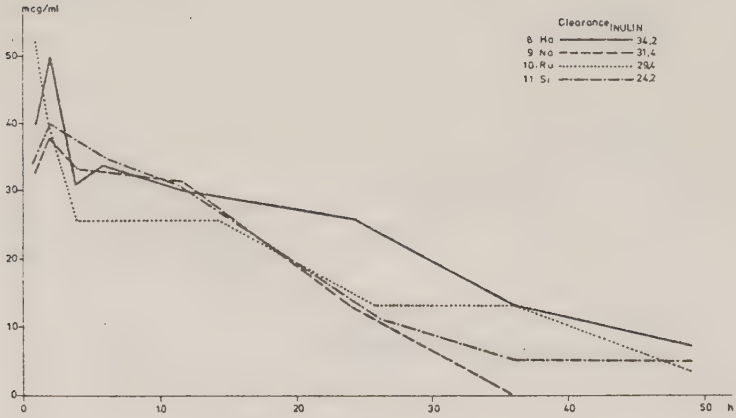

Abb. 7:

Serum-Konzentrationen über 48 Std. nach Injektion von 1 g Ogostal(R) bei 4 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 34,2 - 24,2 ml/min.

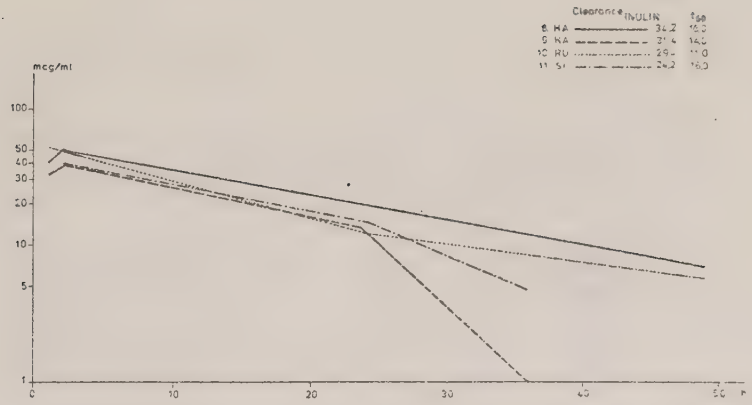

Abb. 8:

Verlauf der Eliminationsgeraden, entsprechend den Capreomycin-Serum-Konzentrationen über 24 Std. bei 4 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 34,2 - 24,2 ml/min nach Ogostal(R) (1 g i.m.).

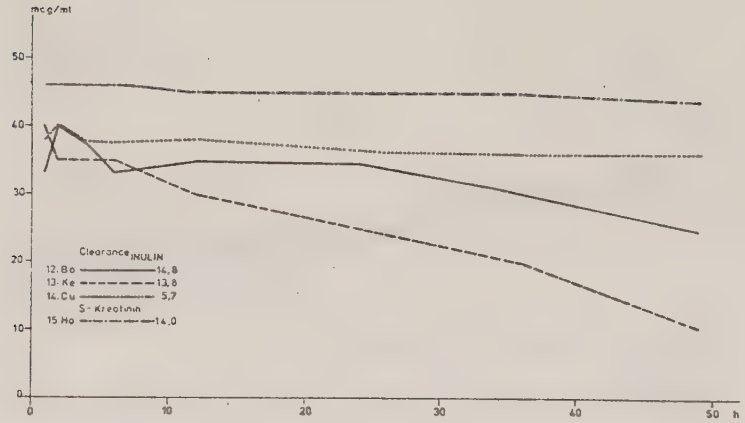

Abb. 9:

Serum-Konzentrationen über 48 Std. nach Injektion von 1 g Ogostal(R) bei 3 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 14,8 - 5,7 ml/min und 1 Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert von 14,0 mg%.

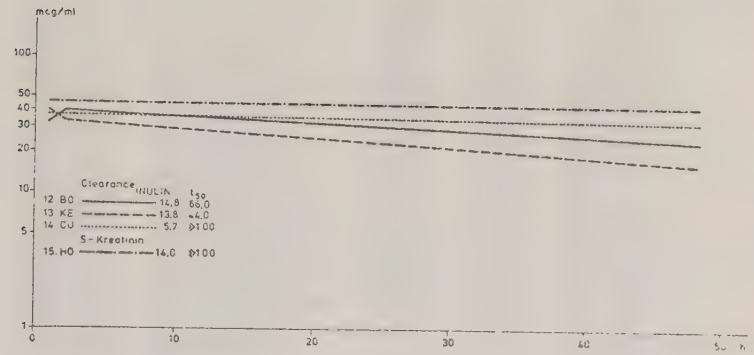

Abb. 10:

Verlauf der Eliminationsgeraden, entsprechend den Capreomycin-Serum-Konzentrationen über 24 Std. bei 3 Patienten mit Inulin-Clearance-Werten von 14,8 - 5,7 ml/min und 1 Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Wert von 14,0 mg% (nach Ogostal(R), 1 g i.m.).

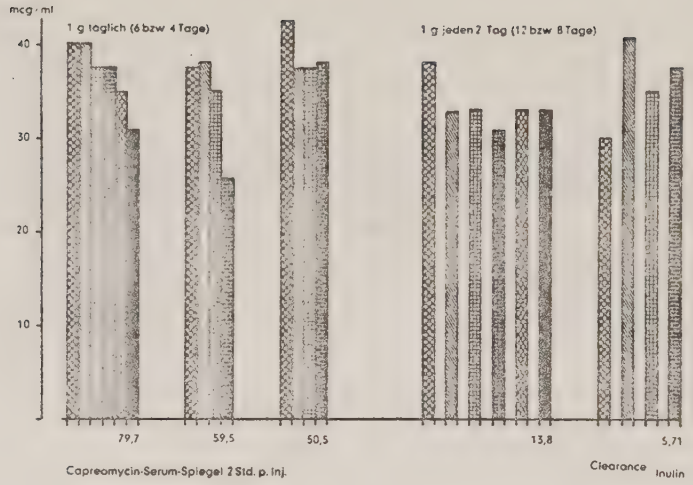

Abb. 11:

Capreomycin-Serum-Konzentrationen während mehrtägiger Therapie, jeweils 2 Std. nach Injektion von 1 g Ogostal(R) täglich bzw. im Abstand von 2 Tagen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

1. ARETAEUS:
Lib. II cap. 9 Ed. Kühn p. 96
De causis et signis diuturnorum morborum.
zit. n. VIRCHOW p. 35.

2. BAILLIE, M.:
Anatomie des krankhaften Baues von einigen der wichtigsten Theile im menschlichen Körper.
Übers. aus dem Engl. von SÖMMERING,
Berlin p. 39 (1794)
zit. n. VIRCHOW p. 41.

3. BANDELIER, B. und O. ROEPKE:
Die Klinik der Tuberkulose.
A. Stubers-Verlag, Würzburg p. 1 (1911).

4. BARR, B., L.E. FLOBERG, C.A. HAMBERGER und H. KOCH:
Vestibulariskontroll vid streptomycinbehandling.
Svenska Läk.-Tidn. II: 2456 (1948).

5. BAYLE:
Remarques sur les tubercules.
Journal de Corvisart, Germinal en XI-4. VI
(J. Méd. Chir. prat. An. XI T. VI p. 31).
zit. n. J. OPPENHEIM: "Zur Kenntnis der Urogenitaltuberkulose".
Inaug. Diss. Göttingen p. 1 (1889).

6. BISERTE, G. et R. OSTEUX:
La chromatographie de partage sur papier des dinitrophenylaminoacides.
Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 33: 126 (1951).

7. BLACK, H. R., R. S. GRIFFITH and A. M. PEABODY:
Absorption, excretion and metabolism of Capreomycin in normal and diseased states.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135: 974 (1966).

8. BLACK, H. R., R. S. GRIFFITH and J. F. BRICKLER:
Preliminary laboratory studies with Capreomycin.
Antimicrob. Ag. and Chemother. 522 (1963).

9. BÖTTGER, H. H.:
Volkskrankheit Tuberkulose im Schatten unserer Wohlstandsgesellschaft.
Ther. Ber. (Bayer Lev.) 39: 223 (1967).

10. BROWNING, R.H. and R.L. DONNERSBERG:
Capreomycin-experiences in patient acceptance and toxicity.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 135: 1057 (1966).

11. BUSCH, H.G.:
Beitrag zur Frage der Resistenzentwicklung bei Urogenitaltuberkulose.
Urologe 5: 22 (1966).

12. CASPER, L.:
Die frühe und exakte Diagnostik der Tuberkulose des Harntraktus.
Berl. klin. Wschr. 33: 369 (1896).

13. CASPER, L.:
Lehrbuch der Urologie, S. 207.
Urban und Schwarzenberg, Berlin/Wien,
3. Aufl. (1921).

14. CELSUS:
Osteologie, Medicina Lib. VIII cap. 1.
zit. n. VIRCHOW.
Virchows Arch. path.anat. XXXIV: 19 (1865)

15. CITRON, K.M.:
Capreomycin and Ethambutol in tuberculosis.
Proc.Symp.Capreomycin 30 (1965).
(Eli Lilly Co.Ltd., London).

16. COHEN, S.S. and WEN Y. YUE:
Capreomycin and Ethambutol in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 135: 1079 (1966).

17. COLETSOS, P.J. et E. ORIOT:
Action de la capréomycine sur Mycobacterium tuberculosis en milieux de culture liquide, seule ou associée a la streptomycine, a l'INH et au PAS.
Ann.Inst.Pasteur 107: 215 (1964).

18. COOK, E.N., L.F. GREENE and H.C. HINSHAW:
Streptomycin in the treatment of tuberculosis of the urinary tract.
Proc.Mayo.Clin. 21: 277 (1946).

19. COOK, E.N. and L.F. GREENE:
The use of streptomycin in the treatment of tuberculosis of the urinary tract.
J. Urol. 60: 187 (1948).

20. COULAUD, E.:
Etude expérimentale de la tuberculose rénale du lapin.
J. Urol. méd. chir. 39: 572 (1935).

21. CUTHBERT, J.G. and L.G. BRUCE:
Treatment of pulmonary tuberculosis by Capreomycin and PAS: a small preliminary trial.
Tubercle, London 45: 205 (1964).

22. DÄNZER, R.:
Behandlung der Nieren- und Blasentuberkulose mit Vitamin D-Hochkonzentrat.
Schweiz. Z. Tuberk. 7: 27 (1950).

23. DOMAGK, G., R. BEHNISCH, F. MIETZSCH und H. SCHMIDT:
Über eine neue gegen Tuberkelbazillen in vitro wirksame Verbindungsklasse.
Naturwissenschaften 33: 315 (1946).

24. DOMAGK, G., H.A. OFFE und W. SIEFKEN:
Weiterer Beitrag zur experimentellen Chemotherapie der Tuberkulose (Neoteben).
Dtsch. med.Wschr. I: 573 (1952)
Beitr.Klin.Tuberk. 107: 325 (1952).

25. DONOMAE, I.:
Capreomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y.Acad.Sci 135: 1011 (1966).

26. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik.
S. 275.
Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. 1968.

27. FELDMANN, W.H., H.C. HINSHAW and H.E. MOSES:
Effect of promin on experimental tuberculosis. Preliminary report.
Proc. Mayo. Clin. 12: 695 (1940).

28. FÖRSTER, J.:
Zur Chemotherapie der Tuberkulose des Urogenitalsystems.
Wien. Klin. Wschr. 51: 835 (1938).

29. FOLKERS, K., F.A. KUEHL, R.L. PECK, C.E. HOFFHINE and E.W. PEEL:
Streptomyces antibiotics (XV.) position of linkage of streptobiosamine to streptidine in Streptomycin.
J. Amer. chem. Soc. 69: 1234 (1947).

30. FUST, B.:
Therapie der Lungentuberkulose. Med. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart, S. 100 (1953).
Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid.
Handbuch der Therapie IV. Lieferung
Hrg. Prof. T. GORDONOFF, Bern.

31. GARFIELD, J.W., J.M. JONES, N.L. COHEN, J.F. DALY and J.H. McCLEMENT:
The auditory, vestibular and renal effects of Capreomycin in humans.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 135: 1039 (1966).

32. GAYER, J. und H. SARRE:
Klinische Nierenfunktionsprüfungen.
II. Differentialdiagnostische Bedeutung.
Medizinische 2: 1357 (1958).

33. GILE, H.:
Renal tuberculosis, with special reverence to follow up results in the clinic.
Surg. Gynec. Obstet. 64: 1046 (1937).

34. GRUNBERG, E. and R.J. SCHNITZER:
Studies on the activity of hydrazine derivatives of isonicotinic acid in the experimental tuberculosis of mice.
Quart. Bull. Sea View Hosp. 13: 3 (1952).

35. GYSELEN, A., L. VERBIST, J. PRIGNOT and J. COSEMANS:
Capreomycin in the retreatment of patients with pulmonary tuberculosis.
Tubercle, London 46: 243 (1965).

36. HAMMOND, T.E.:
Some points in the treatment of genito-urinary tuberculosis.
Surg. Gynec. Obstet. 58: 745 (1934).

37. Hermannsdorfer Diät.
Therapie der Lungentuberkulose.
Med. Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart
S. 100 (1953).
Therapie der Tuberkulose mit Isoniazid.
Handbuch der Therapie IV. Lieferung
Hrsg. Prof. T. GORDONOFF, Bern.

38. HERR, E.B., J.R., M.E. HANEY and G.E. PITTENGER:
Capreomycin: a new peptide antibiotic.
140th Meeting Amer. Chem. Soc. 49 C (1961).

39. HERR, E.B., JR., M.E. HANEY, G.E. PITTENGER and C.E. HIGGENS:
Isolation and characterization of a new peptide antibiotic.
Proc. Indiana Acad. Sci. 69: 134 (1960).

40. HESLING, C.M.:
Treatment with Capreomycin, with special reference to toxic effects.
Tubercle (London) 50: 39 (1969).

41. HINTZE, R.:
Über einen mit Tuberkulin behandelten Fall von Urogenitaltuberkulose.
Inaug. Diss. - Göttingen. S. 1.
Dietrich'sche Univ.-Buchdruckerei (1891).

42. HIPPOKRATES:
Koische Prognosen.
Ed. Kühn T.I p. 302, zit.n. P. KALLIBURCIS: "über die Lungenschwindsucht".
Inaug. Diss. München p. 8 (1855).

43. HÖEG, K.:
The effects of streptomycin and p-aminosalicylic acid on tuberculous lesions in the kidney.
Urol. int. (Basel) 3: 110 (1956).

44. HOESS, H., H. LAUENER und G. SCHÖNHOLZER:
PAS- und Streptomycinblutspiegel bei Nierentuberkulösen.
Urol. int. (Basel) 3: 114 (1956).

45. JACOBS, A.:
Renal tuberculosis with a survey of seventy cases.
Brit. med. J. I: 420 (1934).

46. KOCH, R.:
Die Ätiologie der Tuberkulose.
Berl. klin. Wschr. 19: 221 (1883).

47. KOCH, R.:
Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose.
Dtsch. med. Wschr. 46 a: 1 (1890).

48. KÖNIG, K. und P. MAY:
Die Behandlung der Urogenitaltuberkulose mit neueren Medikamenten.
Urologe 7: 23 (1968).

49. KOLLMEIER, H., E. WINKLER, H. VOSS und M. ILGNER:
Klinische Erfahrungen mit dem Tuberkulostaticum Capreomycin. Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 137: 216 (1968).

50. KOLMER, J.A.:
Chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. Tuberc. 57: 25 (1948).

51. KOSEKI, Y. and S. OKAMOTO:
Studies on cross-resistance between Capreomycin and certain other antimycobacterial agents.
Jap. J. med. Sci. Biol. 16: 31 (1963).

52. KROPP, R., H. JUNGBLUTH and K.L. RADENBACH:
Influence of Capreomycin on renal function (Preliminary res.).
Antibiot. et Chemother. 16: 59 (1970).

53. KUNIN, C.M. and M. FINLAND:
Restrictions imposed on antibiotic therapy by renal failure.
Arch. intern. Med. 104: 1030 (1959).

54. LATTIMER, J.K.:
Injections are no longer necessary in the treatment of renal tuberculosis.
J. Urol. (Baltimore) 93: 735 (1965).

55. LATTIMER, J.K. and A.L. SPIRITO:
The current status of the chemotherapy of renal tuberculosis.
J. Urol. (Baltimore) 75: 375 (1956).

56. LAUENER, H., J. HODLER, G. FAVEZ, E. DETTWILER und L. MADORN:
Bildung und Ausscheidung der Stoffwechselprodukte von p-Aminosalicylsäure.
Klin. Wschr. 35: 393(1957).

57. LESTER, W., D.A. FISCHER and DYE:
Evaluation of Capreomycin and Ethambutol in retreatment of pulmonary tuberculosis.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 135/2: 890 (1966).

58. LETT, H.:
Renal tuberculosis, early diagnosis and treatment.
Lancet II, 1313 (1936).

59. LJUNGGREN, E.:
Handbuch der Urologie
C.E.ALKEN, V.W.DIX, H.M.WEYRAUCH und E. WILDBOLZ.
IX/2, 138 (1959).
Springer Verlag, Berlin/Göttingen/Heidelberg.
Specific inflammations.

60. LUCCHESI, M.:
The antimycobacterial activity of Capreomycin.
Antibiot. et Chemother. 16: 27 (1970).

61. MEDLAR, E.M. and K.T. SASANO:
Experimental renal tuberculosis.
Amer.Rev.Tuberc. 10: 370 (1924).

62. MENSCHEL, H.:
Über eine neue Behandlungsmethode bei Lungentuberkulose mit D-Vitamin (Vigantol).
Strahlentherapie 34: 655 (1929).

63. MILLER, J.D., A.G. POPPLEWELL, A. LANDWEHR and M.E. GREENE:
Toxicology studies in patients on prolonged therapy with Capreomycin.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 135: 1047 (1966).

64. MONROE, J., D.V. PECORA and YEGIAN:
The use of Capreomycin in combined antibacterial therapy and earl surgery in so-called treatment failures of pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 135/2: 1074 (1966).

65. MORSE, W.C., E.F. SPROAT, C.M. ARRINGTON and J.A. HAWKINS:
M. tuberculosis in vitro susceptibility and serum level experiences with Capreomycin.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 135: 983 (1966).

66. NEWMAN, E.V., A. GILMAN and P.S. PHILIPS:
The renal clearance of Thiosulfat in men.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 79: 229 (1946).

67. OBERZILL, W.:
Die mikrobiologische Wertbestimmung von Antibiotika.
Cosmo-Pharma, p. 3 - 8, Ausgabe 2/66
Hans List Verlag, Stuttgart.

68. POPPLEWELL, A.G., J.D. MILLER, A. LANDWEHR and M.E. GREENE:
Capreomycin in original treatment cases of pulmonary tuberculosis.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 135: 989 (1966).

69. POPPLEWELL, A.G., J.D. MILLER, A. LANDWEHR and M.E. GREENE:
The treatment of advanced pulmonary tuberculosis with Capreomycin.
Trans. 21st. Res. Conf.Pulm.Dis. p. 375 (1962).

70. RADENBACH, K.L.:
Zur Einordnung von Ethambutol und Capreomycin in den Behandlungsplan der Tuberkulose.
Proc. 5th Internat.Congr.Chemother. 4: 27 (1967).
(Wiener Med.Akad., Vienna 1967).

71. RIST, N., F. BLOCH et V. HAMON:
Action inhibitrice du sulfamide et d'une sulfone. Sur la multiplication in vitro et in vivo du bacille tuberculeux oviaire.
Ann.Inst.Pasteur 64: 203 (1940).

72. SALGUEIRO-CELIS, E.:
Nueva droga para et tratamiento de la tuberculosis pulmonar "la capreomicina".
Pren.méd. 5: 16 (1964).

73. SCHATZ, A., E. BUGIE and S.A. WAKSMAN:
Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against grampositive and gramnegative bacteria.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 55: 66 (1944).

74. SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN und H. KIEFER:
Plasmakreatinin als grober Indikator der Nierenfunktion.
Dtsch.med.Wschr. 89: 1018 (1964).

75. SCHIRMEISTER, J., H. WILLMANN und H. KIEFER:
Über den oberen Normalwert des Plasmakreatinin und seine Beziehung zu der glomerulären Filtrationsrate beim Menschen.
Klin.Wschr. 40: 1172 (1962).

76. SCHLESS, J.M., R.F. ALLISON, R.M. INGLIS, S. TOPPERMAN and E. TRAPP:
Capreomycin-Ethionamide as a retreatment regimen for pulmonary tuberculosis.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 135/2: 1085 (1966).

77. SCHÜTZ, I., K.L. RADENBACH und K. BARTMANN:
Capreomycin und Ethambutol innerhalb einer Dreifachkombination bei Lungentuberkulose mit polyresistenten Keimen.
Tagungsber. 13. Kongr. Süddtsch. Ges. Tuberk. und Lungenkrankheiten 165 (1967).
(Tuberk. Bücherei, Thieme Verlag, Stuttgart 1968).

78. SCHÜTZ, I., K.L. RADENBACH und K. BARTMANN:
The combination of ethambutol, capreomycin and a third drug in chronic pulmonary tuberculosis with bacterial polyresistance.
Antibiot. et Chemother. 16: 43 (1970).

79. SCHWANKE, W.:
Nierentuberkulose.
Z. Urol. 14: 61 (1920).

80. SCHWARTZ, W.S.:
Capreomycin compared with streptomycin in original treatment of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. resp. Dis. 94: 858 (1966).

81. SECRÉTAN, M.:
Accidents de la vitaminotherapie D_2 in original treatment of pulmonary tuberculosis.
Amer. Rev. resp. Dis. 94: 858 (1966).

82. SECRÉTAN, M.:
Discussion sur le traitement de la tuberculeuse renale.
Soc. int. d'urol. Congr. 7 II: 152 (1947).

83. SIGHART, H. und G. OPL:
Capreomycin in der Kombinationsbehandlung der chronischen Lungentuberkulose.
Prax. Pneumol. 24: 15 (1970).

84. STEINTHAL, C.F.:
Über die tuberkulöse Erkrankung der Niere im Zusammenhang mit der gleichnamigen Affektion des männlichen Urogenitalapparates.
Virchows Arch. path. anat. 100: 81 (1885).

85. STOBBAERTS, F.:
Vitaminotherapie massive dans le traitement de certaines formes de la tuberculeuse renale.
Soc. int. d'urol. Congr. 7 II: 97 (1947).

86. SUTTON, W.B., R.S. GORDEE, W.E. WICK and La Veda STANFIELD:
In vitro and in vivo laboratory studies on the antituberculous activity of Capreomycin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135: 947 (1966).

87. SZOLD, E.:
Beiträge zur Behandlung der chirurgischen Tuberkulose des Urogenitaltraktes mit der Sauerbruch-Hermannsdorfer-Gersonschen Diät.
Zschr. urol. Chir. 37: 78 (1933).

88. THOMAS, G.J. and T. KINSELLA:
Some data concerning the clinical course of renal tuberculosis.
J. Urol. (Baltimore) 19: 95 (1928).

89. TRNKA, L., J. RUSKA und A. HOVEL:
Zur Problematik der antimycobakteriellen Wirkung und Kreuzresistenz von Capreomycin.
Prax. Pneumol. 18: 798 (1964).

90. VIRCHOW, Chr.:
Eigene Erfahrungen mit Capreomycin.
Beitr. Klin. Erforsch. Tuberk. 136: 274 (1967).

91. VIRCHOW, R.:
Phymatie, Tuberkulose und Granulie, eine historisch-kritische Untersuchung.
Act. path. Anat. 34: 11 (1865).

92. WACKER, A.:
Chemotherapie und Bakterienresistenz.
Klin. Wschr. 37: 1 (1959).

93. WALLHÄUSER, K.H. und H. SCHMIDT:
Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Chemotherapie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1967) p. 404.

94. WALTER, A.M. und L. HEILMEYER:
Antibiotika-Fibel.
XX. Kap. Capreomycin (Pharmakokinetik)
S. 504 und 532.
Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Aufl. 1969.

95. WELLES, J.S., P.N. HARRIS, R.M. SMALL, H.M. WORTH and R.C. ANDERSON:
The toxicity of Capreomycin in laboratory animals.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135: 960 (1966).

96. WILDBOLZ, H.:
Handbuch der Urologie (spezielle Urologie)
IV: 104 (1927).
Jul. Springer Verlag, Berlin.

X. DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. med. C.E. ALKEN danke ich, daß er es mir in großzügiger Weise ermöglichte, an der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar zu arbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. KÖNIG, Oberarzt der Urologischen Universitätsklinik Homburg/Saar, für die Überlassung des Themas sowie die ständige Anleitung und Unterstützung.

XI. LEBENSLAUF

Ich bin als zweites Kind des Maschinenabteilungssteigers Josef Matthias Jochum und seiner Ehefrau Emilie, geb. Zimmer, am 14.9.1945 in Saarlouis geboren.

Von 1951 bis 1955 besuchte ich die katholische Volksschule in Felsberg und Griesborn und anschließend das humanistische Gymnasium in Saarlouis, das ich im Frühjahr 1964 mit dem Reifezeugnis verließ.

Das Medizinstudium begann ich im SS 1964 an der Universität zu Köln. Dort bestand ich nach dem 3. vorklinischen Semester die naturwissenschaftliche, nach dem 6. die ärztliche Vorprüfung. Nach dem 1. klinischen Semester setzte ich das Studium an der Universität des Saarlandes, in Homburg/Saar fort, wo ich im SS 1970 die ärztliche Prüfung bestand.

Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich im Städtischen Krankenhaus in Kirn/Nahe vom 1.10.70 bis 30.4.71 auf der Chirurgischen und vom 1.5.71 bis 30.9.71 auf der Inneren Abteilung.